

Université de Montréal

**Impact de la charge amyloïde, des lésions de la substance blanche et  
des changements de la matière grise sur la cognition dans le  
vieillessement normal**

*Par*

Pénélope Sévigny Dupont

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)

En psychologie, option neuropsychologie clinique

Août 2020

© Pénélope Sévigny Dupont, 2020

Université de Montréal

Unité académique : Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

---

*Cette thèse intitulée*

**Impact de la charge amyloïde, des lésions de la substance blanche et des changements de la  
matière grise sur la cognition dans le vieillissement normal**

*Présentée par*

**Pénélope Sévigny Dupont**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Pierre Jolicoeur**

Président-rapporteur

**Sven Joubert**

Directeur de recherche

**Christian Bocti**

Codirecteur

**Alexandru Hanganu**

Membre du jury

**Pascale Tremblay**

Examinatrice externe

## Résumé

La prévalence de changements cérébraux pathologiques dans la population âgée est très élevée, même chez des individus en bonne santé et pleinement autonomes. L'accumulation anormale de la protéine bêta-amyloïde ( $A\beta$ ), un biomarqueur-clé de la maladie d'Alzheimer (MA), et les hypersignaux de la substance blanche (HSB), qui sont des lésions des petits vaisseaux cérébraux de la substance blanche, sont parmi les pathologies cérébrales liées à l'âge les plus répandues. Un ensemble de preuves scientifiques s'appuyant sur des données neuropathologiques, neuropsychologiques et d'imagerie cérébrale suggère que les personnes âgées cognitivement normales ayant une charge lésionnelle cérébrale importante présentent un déclin cognitif accentué. Ainsi, les changements neuropathologiques chez les aînés en bonne santé sont particulièrement intéressants, car ils constituent des cibles thérapeutiques prometteuses et pourraient contribuer au dépistage précoce de la MA. Cette thèse avait pour but d'examiner les associations entre la charge  $A\beta$ , les HSB et l'épaisseur corticale à travers différents domaines de la cognition dans une cohorte de 104 personnes âgées cognitivement normales, en tenant compte de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation. Tous les participants ont été soumis à une évaluation neuropsychologique détaillée, ainsi qu'à des examens en résonance magnétique (IRM) structurelle et en tomographie par émission de positons (TEP) avec le Pittsburgh Compound B (PIB). La sévérité des HSB a été quantifiée avec l'échelle *Age-Related White Matter Changes* (ARWMC).

Mis ensemble, les résultats des deux articles empiriques composant cette thèse font ressortir des effets indépendants et additifs de la charge  $A\beta$  et du volume de l'hippocampe droit sur la mémoire épisodique, de sorte qu'une pathologie  $A\beta$  élevée et un volume plus faible prédisaient des performances moindres. La charge  $A\beta$  et les HSB contribuaient de façon additive à une mémoire de travail diminuée et exerçaient des effets délétères synergiques sur la flexibilité mentale et l'attention. Les HSB étaient négativement associés au langage, dont ils étaient le plus important prédicteur. À l'inverse, ni les dépôts  $A\beta$  ni les HSB n'étaient corrélés à la mémoire sémantique, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions visuospatiales. Dans l'article 1, nous avons démontré que le déclin lié à l'âge au niveau de la mémoire épisodique, la mémoire

de travail, la flexibilité mentale et le langage était entièrement médié par le degré de pathologie cérébrale. Dans l'article 2, nous avons démontré qu'il n'y avait pas d'association positive entre les cartes d'épaisseur corticale et les fonctions cognitives, à l'exception de la mémoire sémantique. En outre, la charge A $\beta$ , les HSB et les mesures d'IRM structurelle étaient indépendantes les uns des autres, appuyant plutôt la notion de trajectoires physiopathologiques distinctes. Un résultat important de l'article 2 était la relation positive entre la mémoire sémantique et l'épaisseur corticale dans le lobe temporal antérieur (LTA), une région connue pour son rôle unique dans l'intégration des connaissances sémantiques à un niveau transmodal.

Les résultats de cette thèse mettent en lumière le rôle médiateur de pathologies cérébrales prévalentes, soit la charge A $\beta$  et les HSB, dans le vieillissement cognitif, et suggèrent que celles-ci induisent des changements cognitifs par le biais de mécanismes physiopathologiques autres que l'atrophie cérébrale. Sur le plan clinique, nos travaux soulignent la pertinence de diversifier les outils d'évaluation utilisés pour le dépistage des troubles cognitifs chez la personne âgée, avec un accent particulier sur la mémoire sémantique.

**Mots-clés :** charge bêta-amyloïde, épaisseur corticale, hypersignaux de la substance blanche, imagerie cérébrale, maladie d'Alzheimer, Pittsburgh Compound B, vieillissement cognitif

## Abstract

Compelling evidence shows that pathological changes are highly prevalent in the aging brain, even in otherwise healthy individuals who remain fully functional. Among the most common age-related brain lesions are the abnormal deposition of beta-amyloid ( $A\beta$ ) peptide, a well-known hallmark of Alzheimer's disease (AD), and white matter hyperintensities (WMH), which are regarded as a radiological marker of cerebral small vessel disease. Converging evidence from neuropathological, neuropsychological and neuroimaging data suggests that normal older adults harboring high levels of brain pathology exhibit exacerbated cognitive decline. Thus, neuropathological changes in healthy elderly people deserve particular attention as they are potential targets for early intervention and might contribute to the early identification of AD. This thesis sought to examine the associations between  $A\beta$  burden, WMH, cortical thickness and cognitive performances across multiple domains in a cohort of 104 cognitively normal older adults, while accounting for age, sex and years of formal education. All participants underwent an extensive neuropsychological assessment along with structural magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) with Pittsburgh Compound B (PIB). WMH severity was assessed using the age-related white matter changes (ARWMC) scale.

Combined findings from the two empirical articles making up this thesis demonstrate independent, additive effects of  $A\beta$  burden and right hippocampal volume on episodic memory whereby increased  $A\beta$  deposition and reduced volume predict decreased performance.  $A\beta$  burden and WMH contributed additively to poorer working memory and exerted deleterious synergistic effects on mental flexibility and attention. WMH was the most important predictor of linguistic abilities with higher lesion severity being associated with worse performances on language tasks. Conversely, neither  $A\beta$  deposition nor WMH were correlated with semantic memory, processing speed and visuospatial abilities. In article 1, we demonstrated that age-dependent decline in episodic memory, working memory, mental flexibility and language was fully mediated by the extent of brain pathology. In article 2, cognition was not found to be positively associated with cortical thickness in the vertex-wise analyses, except for the domain of semantic memory. Furthermore,  $A\beta$  burden, WMH and structural MRI measures were

independent of one another, supporting the notion of distinct pathophysiological pathways. A notable finding of article 2 was that thinner cortical thickness in the left anterior temporal lobe (ATL) predicted poorer semantic memory, which is coherent with the role of the ATL in heteromodal semantic processing.

The results presented in this thesis shed light on the role of prevalent brain pathologies, namely A $\beta$  burden and WMH, in driving age-related cognitive changes, and suggest that these changes can occur through pathways that are distinct from brain atrophy. Clinically speaking, this work lends support for the inclusion of a wider array of measures to routine screening for cognitive impairment in older adults, with an emphasis on semantic memory.

**Keywords :** Alzheimer’s disease, beta-amyloid burden, cognitive aging, cortical thickness, neuroimaging, Pittsburgh Compound B, white matter hyperintensities

# Table des matières

<b>Résumé.....</b>	<b>i</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>iii</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>v</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>vii</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>viii</b>
<b>Liste des sigles et abréviations.....</b>	<b>ix</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>xii</b>
<b>Chapitre I : Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 La maladie d'Alzheimer.....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Données épidémiologiques et prévalence.....	2
1.1.2 Critères diagnostiques et facteurs de réserve.....	2
1.1.3 Le trouble cognitif léger.....	5
1.1.4 Neuropathologie et modèles étiologiques.....	6
1.1.5 Changements cérébraux structuraux.....	11
1.1.6 Changements cognitifs dans la maladie d'Alzheimer.....	13
<b>1.2 Le vieillissement normal.....</b>	<b>15</b>
1.2.1 Définir le vieillissement normal.....	15
1.2.2 Neurophysiologie du vieillissement normal.....	16
1.2.3 Changements cognitifs dans le vieillissement normal.....	17
<b>1.3 Imagerie de la charge A<math>\beta</math> in vivo.....</b>	<b>22</b>
1.3.1 A $\beta$ -TEP dans la maladie d'Alzheimer et le trouble cognitif léger.....	22
1.3.2 A $\beta$ -TEP dans le vieillissement normal.....	24
<b>1.4 Hypersignaux de la substance blanche.....</b>	<b>26</b>
1.4.1 Description physiopathologique et quantification.....	26
1.4.2 Répercussions cognitives des hypersignaux de la substance blanche.....	27
1.4.3 Implications des hypersignaux de la substance blanche dans la maladie d'Alzheimer.....	28

<b>1.5</b>	<b>Objectifs et hypothèses de recherche.....</b>	<b>31</b>
1.5.1	Position du problème.....	31
1.5.2	Article 1.....	32
1.5.3	Article 2.....	33
<b><i>Chapitre II : Article 1 .....</i></b>		<b><i>1</i></b>
	<b>Amyloid Burden and White Matter Hyperintensities Mediate Age-Related Cognitive Differences...</b>	<b>35</b>
<b><i>Chapitre III : Article 2 .....</i></b>		<b><i>74</i></b>
	<b>Associations Between Early Biomarkers of Dementia, Cortical Thickness and Cognition in Healthy Older Adults.....</b>	<b>75</b>
<b><i>Chapitre IV : Discussion générale.....</i></b>		<b><i>121</i></b>
<b>4.1</b>	<b>Synthèse des résultats.....</b>	<b>122</b>
4.1.1	Mise en contexte et rappel des objectifs.....	122
4.1.2	Synthèse des résultats de l'article 1.....	123
4.1.3	Synthèse des résultats de l'article 2.....	124
<b>4.2</b>	<b>Interprétation théorique des résultats .....</b>	<b>125</b>
4.2.1	La charge bêta-amyloïde dans le vieillissement cognitif.....	125
4.2.2	La perspective vasculaire : rôle des hypersignaux de la substance blanche.....	127
4.2.3	Épaisseur corticale et volume hippocampique comme marqueurs de neurodégénérescence .....	130
4.2.4	Implications sur la séquence des événements pathologiques.....	134
4.2.5	Trajectoires physiopathologiques indépendantes vs interactives .....	135
<b>4.3</b>	<b>Retombées cliniques .....</b>	<b>138</b>
<b>4.4</b>	<b>Limites et considérations méthodologiques .....</b>	<b>140</b>
<b>4.5</b>	<b>Conclusion et perspectives futures.....</b>	<b>142</b>
<b><i>Bibliographie .....</i></b>		<b><i>144</i></b>
<b><i>Annexe I : Épreuves neuropsychologiques.....</i></b>		<b><i>xiii</i></b>
<b><i>Annexe II : Test des visages célèbres (10 items) .....</i></b>		<b><i>xiv</i></b>



## Liste des tableaux

### Article 1: Amyloid Burden and White Matter Hyperintensities Mediate Age-Related Cognitive Differences

Table 1. Characteristics of participants.....	64
Table 2. Stepwise regression models by cognitive domain.....	65
Table 3. Moderation models by cognitive domain.....	66
Supplemental Table S1. Neuropsychological assessment .....	70
Supplemental Table S2. Correlation matrix across composite cognitive scores .....	71
Supplemental Table S3. Correlation matrix across performance scores .....	72
Supplemental Table S4. FDR-corrected probabilities (p-values).....	73

### Article 2: Associations Between Early Biomarkers of Dementia, Cortical Thickness and Cognition in Healthy Older Adults

Table 1. Demographic and behavioral characteristics of participants .....	112
Table 2. Partial correlations between global SUVR, total WMH, hippocampal volume and cognitive domains adjusted for age, sex and education.....	113
Table 3. Stepwise regression models by cognitive domain.....	114

## Liste des figures

### Article 1: Amyloid Burden and White Matter Hyperintensities Mediate Age-Related Cognitive Differences

Figure 1. Cognitive performance at low (-1 SD), moderate (0 SD) and high (1 SD) levels of A $\beta$ burden and WMH (adjusted for age, sex and education) .....	67
Figure 2. Path models with a significant mediation effect of the biomarkers .....	68

### Article 2: Associations Between Early Biomarkers of Dementia, Cortical Thickness and Cognition in Healthy Older Adults

Figure 1. Statistical maps of cortical thickness and scatter plots displaying associations between cortical thickness and (A) semantic memory, (B) language and (C) visuospatial abilities .....	115
Figure 2. Statistical maps of cortical thickness and scatter plots displaying associations between cortical thickness and (A) naming of famous faces and (B) semantic knowledge .....	117
Figure 3. Path models with a significant indirect (mediation) effect .....	119

# Liste des sigles et abréviations

## Abréviations en français

A $\beta$  : bêta-amyloïde

APOE4 : apolipoprotéine E4

APPvs : variante sémantique de l'aphasie primaire progressive

A/T/N : Amyloïde/Tau/Neurodégénérescence

DNF : dégénérescences neurofibrillaires

HSB : hypersignaux de la substance blanche

FDG : fluorodésoxyglucose

FLAIR : Fluid-Attenuated Inversion Recovery

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

LTA : lobe temporal antérieur

MA : maladie d'Alzheimer

PIB : Pittsburgh Compound B

TCL : trouble cognitif léger

TEP : tomographie par émission de positons

## Abréviations en anglais

A $\beta$  : beta-amyloid

AD : Alzheimer's disease

aMCI : amnestic mild cognitive impairment

ARWMC : age-related white matter changes

ATL : anterior temporal lobe

FDR : false discovery rate

MCI : mild cognitive impairment

MRI : magnetic resonance imaging

PET : positron emission tomography

PIB : Pittsburgh Compound B

SUVR : standard uptake value ratios

svPPA : semantic variant Primary Progressive Aphasia

VIF : variance inflation factor

WMH : white matter hyperintensities

*Aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ainsi qu'à leurs proches*

## Remerciements

Mes premiers remerciements vont à mon directeur de recherche, Sven Joubert, qui m’a prise sous son aile en cours de programme. Sven est une personne digne de confiance et pleine de ressources avec une éthique de travail et un sens des responsabilités indéfectibles. Tout au long de mon parcours, tu t’es montré bienveillant, disponible et compréhensif. Je me considère privilégiée d’avoir eu l’opportunité de compléter mon doctorat sous ta supervision.

Je tiens également à remercier mon codirecteur, Christian Bocti, dont l’expertise a permis d’élargir les horizons de ce projet de recherche. Ton enthousiasme et ta passion ont su me motiver à concrétiser cette entreprise de longue haleine.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers mes partenaires de recherche, Maude et Marie Maxime. Merci à Maude qui m’a accueillie dans le laboratoire et qui a été une confidente précieuse dans ce long trajet aux détours parfois sinueux. Marie Maxime, merci pour ton dynamisme, ton entrain et ton esprit inventif. Je dédie aussi une pensée à mes collègues de laboratoire, aux assistants et aux membres du personnel qui ont participé à la réalisation de ce projet, que ce soit de façon concrète ou par leurs conseils. Un merci spécial à Shady, qui s’est montré indispensable à un moment critique de ce travail.

À la cohorte 2013-2018: Camille, Charlotte, Gabriel, Geneviève, Maude, Maude B. et Simon, merci! Je n’aurais pu tomber sur une cohorte plus attachante. Nous serons toujours liés par cette aventure bien singulière que nous avons partagée.

Enfin, cet accomplissement n’aurait pas été possible sans la patience et le soutien inconditionnel de ma famille. Je remercie mes parents: maman, pour ton amour et ton dévouement sans limites; papa, pour m’avoir transmis ta curiosité pour la science. Merci à ma grande soeur Julie, qui est ma complice et qui a été une source intarissable de motivation et d’inspiration durant la rédaction de cette thèse. Je ne saurais jamais vous remercier suffisamment.

## **Chapitre I : Introduction générale**

## **1.1 La maladie d'Alzheimer**

### **1.1.1 Données épidémiologiques et prévalence**

La MA est la forme de démence la plus commune dans le monde, représentant entre 60% et 80% des cas de démences. Dans environ 50% des cas de MA, on parle de démence mixte; c'est-à-dire qu'un diagnostic définitif de MA est émis de façon concomitante à des changements pathologiques associés à d'autres formes de démence, le plus souvent la démence vasculaire (Jellinger & Attems, 2007). L'âge étant le premier facteur de risque de la maladie, le risque de développer une MA doublerait tous les cinq ans après l'âge de 65 ans (Alzheimer Society of Canada, 2016). Selon les plus récentes données de l'Agence de la santé publique du Canada (2017), un peu plus de 7% des personnes âgées de 65 ans et plus vivent avec un diagnostic de MA ou de démence apparentée, ce qui représente environ 564 000 Canadiens. Selon la Société Alzheimer du Canada (2016), près des deux tiers des démences diagnostiquées au-delà de l'âge de 65 ans concernent des femmes. Bien que cette surreprésentation du sexe féminin serait en partie attribuable à l'espérance de vie des femmes qui est supérieure à celle des hommes, plusieurs chercheurs ont suggéré que des facteurs biologiques, notamment hormonaux, contribuent également à cette disparité de genre (Henderson, 1997; Snyder et al., 2016). Selon les projections communiquées dans le rapport de 2016 sur la prévalence et coûts financiers des maladies cognitives de la Société Alzheimer du Canada, le nombre de Canadiens affectés par des troubles cognitifs ou démences apparentées à la MA atteindra 1.4 millions d'ici 2031 si la tendance se maintient, une hausse qui engendrerait des coûts financiers doublés par rapport aux chiffres de 2011. Ainsi, dans le contexte actuel de vieillissement de la population, il y a un besoin urgent d'identifier des marqueurs pronostiques qui permettraient de différencier le vieillissement normal des premiers signes de la MA.

### **1.1.2 Critères diagnostiques et facteurs de réserve**

La MA se caractérise par la dégénérescence progressive des cellules nerveuses des hémisphères cérébraux. Cette dégénérescence cérébrale coexiste avec une détérioration graduelle et globale des fonctions cognitives et de la personnalité. La MA appartient à la catégorie des démences « corticales », qui touchent de façon prédominante les tissus du cortex cérébral



(i.e., matière grise) et résultent en un profil d'atteintes cognitives et comportementales distinct de ce qui est typiquement observé dans les démences dites « sous-corticales » telles que la maladie de Parkinson et la démence vasculaire, dans lesquelles ce sont les régions sous-corticales (i.e., substance blanche) qui sont les plus touchées (Whitehouse, 1986). Il existe deux formes de MA : une forme familiale autosomique dominante se déclarant typiquement bien avant l'âge de 65 ans, ainsi qu'une forme sporadique - de loin la plus commune, constituant plus de 90% des cas - qui se caractérise par une étiologie multifactorielle complexe et une apparition tardive, le plus souvent après l'âge de 60-65 ans (Mullan et al., 1993).

Le *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* et l'*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* ont travaillé de concert pour émettre, en 1984, des critères cliniques pour le diagnostic de MA possible, probable ou définitive (McKhann et al., 1984). Selon ces critères, un diagnostic de MA probable est posé lorsque l'apparition des symptômes est insidieuse et que leur évolution est progressive, et ce en l'absence d'une autre affection du système nerveux central permettant d'expliquer la progression des déficits cognitifs (e.g., trouble bipolaire, maladie de Parkinson, démence vasculaire, intoxication par une ou des substance(s)). En présence d'une comorbidité significative, un diagnostic de MA possible pourrait alors être posé, particulièrement si la MA demeure d'un point de vue clinique l'explication la plus plausible de la démence. Il arrive aussi qu'un diagnostic de MA possible soit posé lorsque la présentation clinique ou le décours temporel de la maladie est atypique. Un diagnostic de MA définitive requiert que les critères de la MA probable soient rencontrés avec preuve histologique à l'appui (par la biopsie ou l'autopsie).

Afin de tenir compte de l'avancée rapide en connaissances sur la démence, les critères de 1984 ont été soumis à une révision par le *National Institute on Aging* et l'*Alzheimer's Association* (McKhann et al., 2011). Cette révision apporte plusieurs nuances et distinctions, entre autres l'inclusion de biomarqueurs pour soutenir le diagnostic de MA et la conception de la MA sur un continuum, introduisant du même fait la possibilité d'émettre un diagnostic dans un stade précoce de la maladie. Selon les critères révisés de 2011, un diagnostic de démence repose sur la présence de symptômes cognitifs ou comportementaux qui 1) interfèrent avec l'habileté à fonctionner au travail ou dans les activités habituelles; 2) représentent un déclin par rapport au

niveau de fonctionnement prémorbide; 3) ne sont pas expliqués par un délirium ou un trouble psychiatrique majeur; 4) l'atteinte cognitive est détectée et diagnostiquée à travers une combinaison de mesures objectives du fonctionnement cognitif et de l'historique personnelle du patient; et 5) les atteintes doivent toucher à au moins deux des domaines suivants : mémoire épisodique, fonctions exécutives/jugement, fonctions visuospatiales, fonctions langagières, personnalité ou comportement. De plus, ces critères distinguent différentes présentations cliniques de la MA : 1) une présentation amnésique, qui est la présentation « classique » de la MA et la plus commune, caractérisée à l'avant-plan par une atteinte de la mémoire épisodique (i.e., système de mémoire impliqué dans le rappel de faits récents et l'apprentissage de nouvelles informations) ; 2) des présentations non-amnésiques (langagière, visuospatiale ou exécutive selon le domaine qui est touché de façon prédominante). Toujours d'après les recommandations *du National Institute on Aging-Alzheimer's Association* pour le diagnostic clinique de la MA, les critères de classification de la MA incluent 1) MA probable; 2) MA possible et; 3) MA probable ou possible avec évidence de processus pathophysiologiques de la MA. Bien que l'identification de biomarqueurs puissent soutenir le diagnostic initial, la pratique standard du diagnostic de MA demeure qualitative. À ce jour encore, et ce en dépit des avancées médicales et technologiques majeures, le diagnostic de la forme sporadique de la MA ne peut être confirmé de façon définitive qu'avec l'examen anatomo-pathologique post-mortem (Saint-Aubert, Puel, Chollet, & Pariente, 2012).

Le *National Institute on Aging* et l'*Alzheimer's Association* reconnaissent aussi le rôle déterminant de facteurs de résilience qui viendraient modérer l'impact des biomarqueurs cérébraux de la MA sur l'expression clinique et l'évolution de la maladie (Rentz et al., 2010; Sperling et al., 2011). Bien que ces facteurs de protection (ou de « réserve ») n'aient pas d'utilité diagnostique directe à l'heure actuelle, ceux-ci méritent une attention particulière dans le cadre de la recherche sur la MA. Le concept de réserve a été formulé pour expliquer l'écart observé entre la sévérité de la neuropathologie et la sévérité des changements cognitifs qui lui sont associés (Satz, Cole, Hardy, & Rassovsky, 2011). En effet, certaines personnes âgées semblent moins vulnérables que d'autres aux changements neuropathologiques associés à la MA; par ailleurs, il n'est pas rare de constater chez une même personne une pathologie cérébrale

substantielle en l'absence de déficits cognitifs objectifs (Aizenstein et al., 2008; Stern, 2012). Des études épidémiologiques montrent que le niveau d'éducation, le quotient intellectuel, les activités occupationnelles au cours de la vie adulte et les activités de la vie courante en fin de vie sont des indicateurs importants de réserve dans la MA (Helzner, Scarmeas, Cosentino, Portet, & Stern, 2007; Rentz et al., 2007; Stern, Albert, Tang, & Tsai, 1999; Stern et al., 1995).

Il existe deux grandes catégories de modèles théoriques de la réserve dans la littérature : les modèles actifs (ou « réserve cognitive ») et les modèles passifs (ou « réserve cérébrale ») (Ducharme-Laliberté, Boller, & Belleville, 2015). Stern (2002) propose que la réserve cognitive renvoie à des différences individuelles au niveau des processus cognitifs mobilisés lors d'une tâche, reflétant des différences fonctionnelles au niveau de l'activation des réseaux neuronaux. Ces différences neurofonctionnelles réfèrent à la capacité à recruter des réseaux neuronaux alternatifs suite à une atteinte cérébrale (i.e., mécanismes compensatoires) et la capacité à utiliser les réseaux neuronaux de façon efficace et économique en termes d'activation cérébrale (i.e., efficacité neuronale) (Stern, 2002). Un concept complémentaire à la réserve cognitive est celui de la réserve cérébrale, qui fait plutôt référence à l'effet protecteur de différences structurelles, telles qu'un volume cérébral ou une densité synaptique élevé(e) (Katzman, 1993; Stern, 2009). Selon la théorie du seuil, les déficits cognitifs et fonctionnels de la pathologie émergeraient lorsque l'ampleur des dommages cérébraux excède une certaine limite. Ce seuil serait franchi plus rapidement chez les individus dont la réserve cérébrale est moindre (Satz, 1993). Des données probantes suggèrent que la réserve cognitive et la réserve cérébrale pourraient tous deux être renforcées par la pratique régulière d'activités cognitivement stimulantes (Belleville et al., 2011; Boyke, Driemeyer, Gaser, Buchel, & May, 2008; Clare et al., 2017; Wirth, Haase, Villeneuve, Vogel, & Jagust, 2014).

### **1.1.3 Le trouble cognitif léger**

Le trouble cognitif léger (TCL) désigne une entité clinique se situant à mi-chemin entre le trouble cognitif majeur (i.e., démences) et le vieillissement normal. D'un point de vue diagnostique, le TCL se définit par une plainte cognitive subjective (déclin cognitif observé par le patient lui-même, l'entourage ou un clinicien) et la présence de déficits objectifs dans un ou

plusieurs domaines cognitifs, et ce en l'absence de répercussions notables sur le plan fonctionnel (autonomie, activités occupationnelles, activités de la vie quotidienne) (Albert et al., 2011). La prévalence du TCL chez les adultes de plus de 65 ans est estimée entre 3% et 19% sur la base des études épidémiologiques (Gauthier et al., 2006). Des preuves robustes existent à l'effet que les personnes ayant reçu un diagnostic de TCL sont à risque élevé de développer une démence; par ailleurs, 10% à 15% des patients diagnostiqués avec le sous-type amnésique du TCL (caractérisé par des plaintes de la mémoire) convertiraient vers une MA au cours de l'année suivante (Langa & Levine, 2014; Petersen et al., 2009; Petersen et al., 1999).

Un ensemble croissant de données épidémiologiques et neuropathologiques soutiennent la conception largement adoptée selon laquelle le TCL est un état transitoire représentant un stade prodromal de la démence (Dubois & Albert, 2004). Il existe cependant des risques à conclure que les patients TCL (présentation amnésique) se trouvent sur une trajectoire menant inexorablement à la MA, notamment en raison de l'importante hétérogénéité clinique et pronostique du TCL. Selon les résultats d'une méta-analyse de 41 études longitudinales, plus de 50% des patients TCL ne progresseraient pas vers une démence, même au terme de 10 années de suivi (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Par ailleurs, un sous-groupe de patients (15% à 20%) verrait même une amélioration cognitive dans les deux premières années suivant le diagnostic de TCL (Koepsell & Monsell, 2012). Cependant, les suivis longitudinaux ont produit des résultats divergents, avec certaines études suggérant qu'une majorité des patients TCL évolue éventuellement vers un diagnostic de démence (Yaffe, Petersen, Lindquist, Kramer, & Miller, 2006). Il est vraisemblable que l'hétérogénéité des résultats dans les études pronostiques reflète des disparités quant aux critères et outils psychométriques utilisés pour le diagnostic du TCL. Sans un degré raisonnable de certitude et en l'absence de traitements dont l'efficacité a été démontrée, la pertinence clinique d'apposer une étiquette diagnostique lourde de conséquences (e.g., impacts psychologiques, stigmatisation sociale) est donc pour le moins controversée.

#### **1.1.4 Neuropathologie et modèles étiologiques**

Les biomarqueurs de la MA les plus étudiés ont classiquement été regroupés en deux catégories. La première catégorie (lésions positives) comprend l'*accumulation* extracellulaire de

peptide bêta-amyloïde (A $\beta$ ) qui constitue le cœur des « plaques séniles » et l'accumulation intracellulaire de la protéine tau causant les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Auparavant, les lésions positives de la MA se constataient uniquement à l'examen histopathologique post-mortem. La quantification in vivo de ces biomarqueurs est maintenant possible au moyen de la ponction lombaire et de la tomographie par émission de positons (TEP). La pathologie A $\beta$  se traduit par une faible concentration de A $\beta$  42 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) à la ponction lombaire (Skoog et al., 2003) et par une augmentation de la rétention d'un traceur TEP se liant spécifiquement au peptide A $\beta$  (Jack et al., 2008; Jack, Wiste, Weigand, et al., 2013; Klunk et al., 2004).

La seconde catégorie de biomarqueurs (lésions négatives) désigne la *perte* de neurones et de leurs terminaisons nerveuses (i.e., synapses). Ce sont les lésions positives qui sont les plus utiles au diagnostic clinique de la MA. Néanmoins, les lésions négatives, bien que peu spécifiques, sont plus étroitement corrélées aux déficits cognitifs retrouvés dans la MA et peuvent contribuer au diagnostic de par leur distribution régionale caractéristique (Mouton, Martin, Calhoun, Dal Forno, & Price, 1998; Serrano-Pozo, Frosch, Masliah, & Hyman, 2011). Les lésions positives associées à la MA fournissent de l'information déterminante sur le stade d'évolution de la maladie. Braak et Braak (1991) ont établi un système de classification basé sur la distribution et la densité des dépôts A $\beta$  et de la pathologie neurofibrillaire. Bien que les dépôts A $\beta$  soient distribués de façon très hétérogène et s'avèrent être d'une utilité limitée pour différencier les stades pathologiques, la progression hiérarchique des DNF à travers les aires corticales permet de distinguer six stades: les DNF se circonscrivent d'abord aux régions transentorhinales, n'impliquant que modestement les hippocampes (stades I-II; pas de trouble cognitif), avant de s'étendre au cortex entorhinal et aux régions limbiques telles que les hippocampes et l'amygdale (stades III-IV; trouble cognitif léger), puis progressent à travers l'ensemble du néocortex (stades V-VI; MA) (Braak & Braak, 1991). Les stades les plus précoces (stades I-II) s'observeraient chez environ 80% des individus à partir de l'âge de 60 ans, tandis que les stades plus avancés (stades V-VI) rejoindraient les critères pour la confirmation neuropathologique de la MA avec une prévalence qui avoisinerait 30% en approchant les 95 ans (Braak & Braak, 1997; Duyckaerts & Hauw, 1997; Nelson et al., 2012).

L'hypothèse de la cascade amyloïde, selon laquelle la pathologie A $\beta$  est l'événement initial dans la pathogenèse de la MA, est le modèle étiologique de la MA ayant reçu le plus de support empirique dans les dernières décennies (Hardy & Allsop, 1991; Hardy & Higgins, 1992). Sur le plan neuropathologique, cette hypothèse stipule que l'accumulation extracellulaire de la protéine A $\beta$  est l'élément déclencheur d'une séquence d'événements neurochimiques responsable des changements fonctionnels et anatomiques caractéristiques de la MA, tels que l'accumulation intracellulaire de la protéine tau, la dysfonction synaptique, la mort cellulaire puis l'atrophie cérébrale (Karran, Mercken, & De Strooper, 2011). Plusieurs arguments génétiques plaident en faveur de la cascade amyloïde. Par exemple, des mutations du gène précurseur de la protéine A $\beta$  prédisposant à la formation d'agrégats A $\beta$  ont été associées à la forme familiale de la MA (Goate et al., 1991). De plus, le plus important facteur de risque génétique connu de la MA sporadique, soit l'allèle E4 du gène de l'apolipoprotéine E (APOE4), est étroitement associé à l'incidence des dépôts A $\beta$  - mais pas avec la pathologie tau - avec l'avancée en âge (Morris et al., 2010). S'appuyant sur l'hypothèse de la cascade amyloïde, Jack et collègues (2010) ont élaboré un modèle décrivant l'évolution temporelle des biomarqueurs de la MA en relation avec l'apparition et la progression des symptômes cliniques. Selon ce modèle, les marqueurs de pathologie A $\beta$ , détectables en premier dans le décours de la MA, progressent selon une courbe d'allure sigmoïdale dont la croissance est la plus marquée durant la phase asymptomatique et est déjà très aplatie au moment du diagnostic de TCL. Les marqueurs de neurodégénérescence médiés par la protéine tau émergeraient ensuite et évolueraient de façon quasi-parallèle à l'accumulation du peptide A $\beta$ . L'atrophie cérébrale, un marqueur de neurodégénérescence mis en évidence par la neuroimagerie structurale, s'observerait plus tardivement et s'accélérerait à l'approche du diagnostic clinique de la MA. L'une des principales critiques du modèle proposé par Jack et collègues en 2010 se rapportait à l'exclusion de certaines données histopathologiques suggérant que l'accumulation de la protéine tau précède l'apparition de la charge A $\beta$  chez certains patients (Braak & Braak, 1997; Braak & Del Tredici, 2011). En réponse à ces critiques et incorporant les dernières avancées scientifiques, Jack et collègues ont proposé une révision de leur modèle initial qui propose l'existence de deux trajectoires neuropathologiques indépendantes dans la forme sporadique de la MA (protéine A $\beta$  et tauopathie) (Jack, Knopman, et al., 2013; Jack et al., 2010).

La progression temporelle des biomarqueurs suggérée par le modèle de la cascade amyloïde est soutenue par plusieurs études longitudinales. Par exemple, Buchhave et collègues (2012) ont suivi 137 sujets avec un diagnostic de TCL pendant 9.2 ans au terme desquels 54% avaient évolué vers un diagnostic de MA. Dans cette étude, les changements pathologiques associés au A $\beta$  42 dans le LCR atteignaient un plateau au moins 5-10 ans avant le diagnostic de MA, tandis que les courbes des taux LCR t-tau et p-tau continuaient de croître à la fin de l'étude (Buchhave et al., 2012). Des résultats similaires ont été reproduits dans plusieurs études longitudinales utilisant la TEP (Bateman et al., 2012; Forster et al., 2012; Lo et al., 2011). Néanmoins, l'hypothèse de la cascade amyloïde ne fait pas l'unanimité, notamment en raison de l'échec des essais cliniques ciblant la protéine A $\beta$ ; bien que ces traitements aient démontré une certaine efficacité pour la réduction des plaques amyloïdes, ils ne conduisent pas à une amélioration significative des symptômes cliniques (Panza, Lozupone, Logroscino, & Imbimbo, 2019). L'explication la plus couramment évoquée pour ce manque de succès se rapporte à l'administration tardive de la pharmacothérapie dans le décours temporel de la MA, à un stade où des dommages cérébraux irréversibles se sont déjà produits (Makin, 2018).

L'un des principaux modèles explicatifs faisant concurrence au paradigme de la cascade amyloïde est celui de l'agrégation intracellulaire de la protéine tau. Selon ce modèle, la phosphorylation anormale de la protéine tau responsable des dégénérescences neurofibrillaires est l'évènement primaire de la MA (Maccioni, Farias, Morales, & Navarrete, 2010). L'explication étiologique de la pathologie neurofibrillaire est soutenue par des données suggérant que les lésions de la protéine tau précèdent l'accumulation de dépôts A $\beta$  (Braak & Del Tredici, 2014; Johnson et al., 2016) et corrélient plus fortement à la progression clinique de la MA que l'accumulation A $\beta$  (Braak & Braak, 1991). De plus, les DNF sont topographiquement associées à la perte neuronale (plus grande densité de DNF dans les régions cérébrales où la perte neuronale est plus importante), ce qui suggère que les DNF sont une cause plus ou moins directe de mort neuronale (Grignon, Duyckaerts, Benneicib, & Hauw, 1998). La pathologie tau est donc une cible thérapeutique prometteuse suite à l'échec des agents visant une réduction de la charge A $\beta$  (Giacobini & Gold, 2013). À l'heure actuelle, la plupart des essais cliniques de médicaments ciblant la pathologie tau sont toujours en cours. Jusqu'à maintenant, les résultats des premières études

sont plutôt mitigés; néanmoins, certaines données récentes montrent un ralentissement du déclin cognitif et de l'atrophie cérébrale dans un sous-groupe de patients atteints de MA légère à modérée, mais d'autres études seront nécessaires pour valider l'efficacité de ces traitements (Ceyzeriat et al., 2020).

L'hypothèse vasculaire est une explication étiologique alternative – ou complémentaire – aux anomalies protéiques extracellulaires A $\beta$  et intracellulaires tau. L'explication vasculaire, qui a été mise de l'avant pour la première fois au début des années 1990, définit la MA sporadique tardive comme une maladie vasculaire causée par une réduction du débit sanguin cérébral (de la Torre, 2004; de la Torre & Mussivand, 1993). Cette hypoperfusion cérébrale, au cœur de l'hypothèse vasculaire, induirait des modifications pathophysiologiques qui créent un terrain propice à la détérioration neuronale et à la formation de plaques séniles caractéristiques de la MA. Ce postulat sur le rôle de la dysfonction vasculaire dans la pathogenèse A $\beta$  s'appuyait en partie sur des données démontrant que les plaques séniles ont tendance à se développer en périphérie de vaisseaux capillaires altérés dans la MA (Miyakawa & Kuramoto, 1989). Bien que controversée, l'hypothèse vasculaire est soutenue par un ensemble croissant de données probantes épidémiologiques, pharmacologiques, physiopathologiques et en neuroimagerie qui soulignent la contribution des facteurs de risque vasculaire (e.g., hypertension artérielle, athérosclérose, maladies coronariennes, maladies cérébrovasculaires) dans le développement de la MA (Breteler, 2000a, 2000b; Kivipelto et al., 2001; Kivipelto et al., 2005; Luchsinger et al., 2005; Meyer, Rauch, Rauch, & Haque, 2000; Skoog & Gustafson, 2006). Par ailleurs, l'accumulation de facteurs de risque vasculaires multiples a été associée à une accélération du déclin cognitif dans la MA (Kume et al., 2011).

Au plan clinique, l'intérêt de l'hypothèse vasculaire réside principalement dans le caractère « modifiable » de la plupart des facteurs de risque vasculaires; ainsi, le traitement précoce et adéquat des maladies vasculaires constitue une avenue préventive prometteuse (Hachinski et al., 2019). À l'heure actuelle, certains chercheurs proposent de s'intéresser au débit sanguin cérébral à titre de marqueur potentiel précoce de la MA et comme outil de prédiction du risque de conversion du TCL vers la MA (de la Torre, 2018). L'explication vasculaire ne fait cependant pas consensus dans la communauté scientifique, certaines données empiriques



rejetant l'association entre l'hypoperfusion cérébrale et la pathologie A $\beta$  (Hansson et al., 2018). Néanmoins, cette hypothèse vient ébranler une conception bien ancrée selon laquelle la démence vasculaire et les maladies neurodégénératives représentent des entités distinctes.

En somme, tous les modèles étiologiques de la MA proposés jusqu'à présent comportent certaines lacunes. Il semblerait plutôt que chacune de ces hypothèses constitue une pièce supplémentaire au puzzle. Par ailleurs, la forme sporadique tardive de la MA est de plus en plus appréhendée comme une pathologie hétérogène impliquant diverses trajectoires physiopathologiques plus ou moins indépendantes (Yu et al., 2018). Ainsi, une approche intégrative permettant d'examiner l'évolution d'un grand nombre de changements pathologiques dans le décours temporel de la MA est à préconiser afin d'aiguiser notre compréhension des mécanismes neuropathologiques de cette maladie. Par exemple, dans un modèle empirique de la progression spatiotemporelle de la MA à partir des stades précliniques, la dysrégulation vasculaire a été identifiée comme l'événement pathologique le plus précoce, suivi par l'agrégation A $\beta$ , les anomalies métaboliques, l'atteinte fonctionnelle (i.e., cognition), puis l'atrophie corticale (Iturria-Medina et al., 2016).

### **1.1.5 Changements cérébraux structuraux**

Les investigations en imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de caractériser *in vivo* les changements cérébraux structuraux qui signalent une neurodégénérescence tels que la perte de volume, l'amincissement cortical et l'altération de l'intégrité des faisceaux de la substance blanche. Dans la MA, l'atrophie débute et prédomine généralement dans le lobe temporal interne, en particulier les hippocampes bilatéraux et le cortex entorhinal (Jack et al., 1997; Scheltens et al., 1992), des structures qui sous-tendent largement la mémoire (Burgess, Maguire, & O'Keefe, 2002; Tulving & Markowitsch, 1998; Yonelinas et al., 2007). Avec la progression de la maladie, l'atrophie se propage dans le lobe temporal et dans les régions associatives selon une trajectoire temporo-pariéto-frontale; dans les stades plus avancés, l'atrophie se généralise à l'ensemble du cortex, bien que les cortex primaires moteur, somatosensoriel et visuel soient relativement préservés en comparaison aux autres aires corticales (Dickerson et al., 2009; Fjell et al., 2014). La progression spatiotemporelle de cette

neurodégénérescence corrèle avec la nature et la sévérité des déficits cognitifs et le statut clinique (Apostolova & Thompson, 2008; Frisoni, Prestia, Rasser, Bonetti, & Thompson, 2009; Lerch et al., 2008). Les changements neurodégénératifs caractéristiques de la MA évoluent de façon bilatérale et observent typiquement une certaine symétrie (Braak, Braak, & Bohl, 1993; Rombouts, Barkhof, Witter, & Scheltens, 2000). Néanmoins, des travaux suggèrent que la perte neuronale serait plus précoce dans l'hémisphère gauche, lequel se détériorerait ensuite plus rapidement que l'hémisphère droit chez les patients atteints de MA (Janke et al., 2001; Thompson et al., 2003; Thompson et al., 2001). Cette notion de susceptibilité accrue de l'hémisphère cérébral gauche dans la MA est cependant débattue, notamment car les travaux sur lesquels elle s'appuie sont susceptibles de souffrir d'un biais de sélection (Derflinger et al., 2011; Keilp, Alexander, Stern, & Prohovnik, 1996; Kim et al., 2020).

Il a été suggéré que le patron d'atrophie caractéristique de la MA constitue une « signature pathologique » et présente donc un potentiel en tant qu'outil diagnostique (Vemuri et al., 2008) et biomarqueur pour le dépistage précoce (Sabuncu et al., 2011). Dickerson et collègues (2009) ont comparé les profils d'épaisseur corticale de quatre groupes de sujets âgés (démence très légère; démence légère; asymptomatiques avec charge  $A\beta$  élevée; asymptomatiques avec charge  $A\beta$  faible [sujets contrôles]) et ont identifié 9 régions corticales particulièrement vulnérables aux changements anatomiques précoces de la MA : cortex temporal interne, gyrus temporal inférieur, pôle temporal, gyrus angulaire, gyrus frontal supérieur, lobule pariétal supérieur, gyrus supramarginal, précunéus et sillon frontal inférieur. Les résultats d'une étude longitudinale subséquente ont montré qu'un tel profil d'amincissement cortical était discernable près d'une décennie avant le diagnostic de démence chez des individus jusqu'alors asymptomatiques (Dickerson et al., 2011). Ces travaux ont suscité un engouement pour l'investigation d'une signature d'atrophie corticale pathologique dans une perspective de dépistage précoce de la MA (Cho, Seong, Jeong, Shin, & Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2012; Putcha et al., 2011; Rathore, Habes, Iftikhar, Shacklett, & Davatzikos, 2017; Zheng et al., 2015).

### **1.1.6 Changements cognitifs dans la maladie d'Alzheimer**

L'évolution des troubles cognitifs dans la MA survient de façon hétérogène à travers les individus; ainsi, il n'y a pas deux cas de MA qui soient identiques. Néanmoins, les études ont permis de dégager un profil de détérioration cognitive reconnaissable dans la majorité (environ 85%) des cas de MA (Galton, Patterson, Xuereb, & Hodges, 2000). Dans cette présentation « typique » (ou classique) de la MA, on note un début insidieux des symptômes se caractérisant par une atteinte précoce et relativement isolée de la mémoire; avec la progression de la maladie, d'autres fonctions cognitives sont aussi perturbées, selon un patron plus ou moins défini, jusqu'à l'effondrement de la majorité des fonctions cognitives aux stades les plus avancés. De façon générale, on peut s'attendre à retrouver des atteintes dans presque tous les domaines cognitifs dès le stade modéré (Vliet et al., 2003). D'un point de vue séquentiel, il est généralement admis que les déficits de la mémoire antérograde apparaissent en premier dans le décours temporel de la MA, suivi des déficits sémantiques, exécutifs et attentionnels, alors que les déficits au niveau du langage et des fonctions visuospatiales seraient observés plus tardivement (Lambon Ralph, Patterson, Graham, Dawson, & Hodges, 2003; Perry, Watson, & Hodges, 2000).

La prédominance de troubles de la mémoire dans les stades débutants de la MA, reflétant l'atrophie hippocampique s'amorçant tôt dans le décours de la maladie, est une notion fermement établie. Néanmoins, il existe différents systèmes de mémoire et ceux-ci ne sont pas touchés de façon équivalente dans la maladie. De façon générale, la perte graduelle de l'habileté à apprendre de nouvelles informations et à rappeler des faits récents (i.e., mémoire antérograde) est reconnue comme l'élément saillant des stades débutants - et même des stades précliniques - de la MA (Backman, Small, & Fratiglioni, 2001; Greene, Baddeley, & Hodges, 1996; Grober, Lipton, Hall, & Crystal, 2000). Plusieurs études suggèrent que des difficultés à rappeler les noms de personnes et les noms communs, reflétant une dégradation de la mémoire sémantique (i.e., ensemble de connaissances sur le monde), surviennent également dans les tous premiers stades de la maladie (Blackwell et al., 2004; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Vogel, Gade, Stokholm, & Waldemar, 2005). La présence de déficits de la mémoire sémantique, particulièrement en ce qui a trait aux connaissances sur les personnes, serait identifiable dès la phase prodromale de la MA (Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008).

La mémoire autobiographique est un sous-système de mémoire permettant le rappel de souvenirs vécus personnellement et de les situer dans leur contexte spatio-temporel. Comme la mémoire antérograde se détériore précocement, les patients MA conservent peu de souvenirs autobiographiques de leur vie suivant l'installation de la maladie. À l'opposé, les souvenirs personnels plus distants portant sur les décennies antérieures (e.g., enfance) demeurent relativement intacts en début de MA (Addis & Tippet, 2004). Toutefois, à mesure que la maladie évolue, les souvenirs autobiographiques se dégradent selon un gradient temporel inverse à la chronologie des événements, un phénomène connu sous le nom de loi de Ribot (Wilson, Kaszniak, & Fox, 1981). La capacité à maintenir une certaine quantité d'information pendant une période de temps brève de quelques secondes (i.e., mémoire à court terme) et à manipuler cette information (i.e., mémoire de travail) sont des composantes de la mémoire qui sont altérées relativement tôt dans le décours de la MA (Germano & Kinsella, 2005). Ces déficits seraient associés à une altération de certaines composantes de la mémoire de travail, dont le système responsable du maintien en mémoire des informations verbales (i.e., boucle phonologique) et la composante exécutive qui régit la coordination d'informations provenant de différentes sources (i.e., administrateur central) (Collette, Van der Linden, Bechet, & Salmon, 1999; Huntley & Howard, 2010).

Les fonctions exécutives regroupent un ensemble d'habiletés complexes dites « de haut niveau » qui sont essentielles pour atteindre un but précis et pour s'adapter à des situations nouvelles. Les fonctions exécutives étant impliquées dans une multitude d'activités occupationnelles et de la vie quotidienne, il est peu surprenant de constater que les déficits exécutifs dans la MA sont étroitement associés à la sévérité clinique et à l'ampleur des atteintes fonctionnelles (Swanberg, Tractenberg, Mohs, Thal, & Cummings, 2004). Au niveau des fonctions exécutives, les patients MA présentent des déficits sur les plans de l'inhibition (Amieva, Phillips, Della Sala, & Henry, 2004; Collette et al., 2007), de la flexibilité mentale (Baudic et al., 2006; Binetti et al., 1996) et de la planification (Satler, Guimaraes, & Tomaz, 2017). La prise de décision en situation ambiguë et risquée serait également altérée, et ce dès les premiers stades de la MA (Sinz, Zamarian, Benke, Wenning, & Delazer, 2008). Certains processus attentionnels se détériorent dans la MA, en particulier l'attention sélective et l'attention divisée, tandis que

l'attention soutenue est relativement préservée dans les stades initiaux (Baddeley, Baddeley, Bucks, & Wilcock, 2001; Levinoff, Saumier, & Chertkow, 2005; Perry & Hodges, 1999; Pignatti et al., 2005).

Il n'est pas rare de voir émerger certains troubles du langage tôt dans la MA, en particulier un manque du mot qui reflèterait à la fois des difficultés d'accès lexical et la dégradation des représentations sémantiques (Huff, Corkin, & Growdon, 1986). Ces difficultés langagières sont mises en évidence notamment lors de tâches de dénomination et de fluidité verbale, ainsi que des hésitations et un manque du mot s'accroissant avec l'évolution de la maladie (Henry, Crawford, & Phillips, 2004; Kempler & Goral, 2008; Laws, Adlington, Gale, Moreno-Martinez, & Sartori, 2007; Macoir, Laforce, Monetta, & Wilson, 2014). À l'inverse, l'articulation, la syntaxe et la construction des phrases sont préservées. Des déficits visuoconstructifs subtils apparaissent dans les stades débutants de la MA (Serra et al., 2014). La MA est aussi associée à des déficits de la perception visuelle et de l'orientation spatiale, interférant avec l'habileté à conduire et à se déplacer d'un endroit à l'autre (Fitten et al., 1995), bien que les déficits mnésiques et exécutifs demeurent généralement à l'avant plan en début de maladie.

## **1.2 Le vieillissement normal**

### **1.2.1 Définir le vieillissement normal**

Au sens traditionnel du terme, le vieillissement normal n'entraîne pas de perte significative de l'autonomie fonctionnelle; c'est-à-dire qu'il n'interfère pas de façon marquée avec la capacité des individus à exercer leurs activités quotidiennes (Lemaire & Bherer, 2005). Néanmoins, même chez les aînés en bonne santé qui demeurent pleinement fonctionnels, l'avancée en âge s'accompagne de plusieurs changements cérébraux et cognitifs qui sont mesurables en neuroimagerie et au moyen d'instruments psychométriques. Comme les changements associés au vieillissement pathologique et non-pathologique se superposent à certains égards et que la progression de maladies neurodégénératives liées au vieillissement telles que la MA est bien souvent insidieuse, il s'avère délicat de distinguer les changements

normaux de la sénescence des signes précurseurs d'une démence. Ces similarités ont même incité certains chercheurs à considérer la MA comme une forme « exagérée » du vieillissement normal (Brayne & Calloway, 1988a, 1988b). Malgré la zone grise qui subsiste entre le normal et le pathologique, cette conception est loin de faire consensus (Ghosh, Agarwal, & Haggerty, 2011; Ohnishi, Matsuda, Tabira, Asada, & Uno, 2001). Tout de même, il est raisonnable d'affirmer qu'une compréhension approfondie de la trajectoire du vieillissement normal est essentielle afin de bien définir le vieillissement pathologique.

### **1.2.2 Neurophysiologie du vieillissement normal**

Sur le plan physiologique, plusieurs hypothèses ont été mises de l'avant pour expliquer le déclin cognitif observé dans le vieillissement non pathologique; certains ont attribué ces changements à des mécanismes physiologiques tels que le stress oxydatif, des réactions inflammatoires et des changements microvasculaires cérébraux (Riddle, Sonntag, & Lichtenwalner, 2003; Whalley, Deary, Appleton, & Starr, 2004). En outre, la présence de marqueurs neuropathologiques associés à la MA, tels que les DNF et les plaques séniles, est fréquente chez les personnes âgées cognitivement normales (entre 20% et 40% selon les critères utilisés) et est associée dans certaines études à des effets délétères sur la cognition (Knopman et al., 2003; Price et al., 2009; Schmitt et al., 2000). De plus, la distribution régionale de ces lésions chez les adultes ne démontrant pas d'atteinte cognitive est compatible avec la progression hiérarchique et topographique décrite dans la MA (Arriagada, Marzloff, & Hyman, 1992; Price & Morris, 1999). D'autre part, la présence de lésions de la substance blanche, une pathologie cérébrovasculaire, est une découverte extrêmement commune dans la population vieillissante (de Leeuw et al., 2001). Par ailleurs, certains chercheurs proposent que les lésions vasculaires, tout comme les pathologies associées à la MA, contribuent au vieillissement cognitif chez les adultes exempts de démence (Kovari et al., 2004; Vemuri et al., 2015). Cette superposition clinico-pathologique renforce l'idée du vieillissement normal et pathologique sur un continuum (plutôt qu'une dichotomie) et, par le fait même, prête appui à la notion d'un stade préclinique (asymptomatique) dans la MA.

Au niveau structurel, le vieillissement normal s'accompagne d'une atrophie cérébrale globale et régionale, ainsi que d'un élargissement des sillons corticaux et des ventricules qui reflète la perte de matière grise et de substance blanche (Resnick, Pham, Kraut, Zonderman, & Davatzikos, 2003; Scahill et al., 2003). Ce phénomène ne se produit pas de façon uniforme et certaines régions sont particulièrement vulnérables aux effets de l'âge; par exemple, il est bien reconnu que le lobe préfrontal décline plus rapidement et de façon plus précoce que les autres régions du cortex au cours du vieillissement normal (Fox & Schott, 2004; Raz et al., 1997). Une théorie formulée plusieurs décennies plus tôt soutient que les régions cérébrales qui atteignent la maturité plus tardivement sont touchées en premier dans la sénescence, selon un gradient « antérieur-postérieur » inverse à la trajectoire développementale (Fjell et al., 2014; Reisberg et al., 1999; Thambisetty et al., 2010). Cette hypothèse de « rétrogenèse » s'appuie sur des données longitudinales démontrant que les régions qui se développent en dernier dans l'ontogenèse, telles que les aires préfrontales médiales, sont particulièrement sujettes à l'atrophie chez les aînés (Tamnes et al., 2013).

L'analyse comparative de profils d'atrophie cérébrale dans le vieillissement normal et la MA révèle des différences tant qualitatives que quantitatives. Les taux annuels d'atrophie cérébrale globale dans le vieillissement normal s'estiment à environ 0.4% comparativement à 2% dans la MA; cette dissociation est d'autant plus marquée au niveau des hippocampes qui s'atrophient à un rythme de 0.8% par année chez les sujets cognitivement normaux dans la septième décennie et de 4-8% par année dans les stades précoces de la MA (Jack et al., 1997; Schott et al., 2003; Silbert et al., 2003). Par ailleurs, il a été suggéré que l'atrophie hippocampique marque un point de transition entre le vieillissement normal et la phase latente de la MA, et constitue une cible de choix pour le dépistage précoce de la maladie (Wolf et al., 2001; Wolf et al., 2003).

### **1.2.3 Changements cognitifs dans le vieillissement normal**

Le vieillissement cognitif, une expression qui réfère aux changements cognitifs graduels survenant au cours du vieillissement normal, est un phénomène largement documenté. Plusieurs études longitudinales indiquent que les performances cognitives restent stables ou s'améliorent

avec l'âge chez les jeunes adultes et les adultes d'âge moyen, mais déclinent chez les aînés (McArdle, Ferrer-Caja, Hamagami, & Woodcock, 2002; Parisi et al., 2011; Ronnlund, Nyberg, Backman, & Nilsson, 2005; Singh-Manoux et al., 2012; Van Dijk, Van Gerven, Van Boxtel, Van der Elst, & Jolles, 2008). D'autres sont plutôt d'opinion que le déclin cognitif n'est pas une conséquence inévitable du vieillissement et que les habiletés cognitives de certains individus très âgés demeureront relativement stables tout au long de la vie (Lindeboom & Weinstein, 2004). Les études longitudinales du vieillissement cognitif ont néanmoins été critiquées en raison de la possibilité d'effets de pratique dans les épreuves cognitives utilisées, menant à une sous-estimation des pertes cognitives liées à l'âge; en contrepartie, les études transversales seraient sujettes à des effets de cohorte. Ces différences méthodologiques sont en partie responsable des disparités retrouvées dans la littérature. Des estimations résultant de l'application de corrections statistiques pour tenir compte du biais test-retest propre aux comparaisons longitudinales suggèrent que plusieurs aspects du fonctionnement cognitif commencent à s'amoinrir dès la trentaine, voire même au cours de la vingtaine (Salthouse, 2009, 2019). Quoi qu'il en soit, il est bien reconnu que les différents domaines de la cognition ne vieillissent pas de façon homogène; certaines fonctions cognitives sont plus particulièrement vulnérables à l'âge, tandis que d'autres sont relativement préservées.

La distinction entre les concepts d'intelligence fluide et d'intelligence cristallisée fut l'une des premières approches avancées pour expliquer la nature des changements cognitifs au cours du vieillissement (Horn & Cattell, 1967). L'intelligence cristallisée est une terminologie qui fait référence aux compétences et à l'expérience, et désigne des habiletés qui ont été bien apprises, pratiquées et qui sont désormais familières (e.g., vocabulaire, connaissances générales). À l'inverse, l'intelligence fluide réfère aux habiletés cognitives impliquant la résolution de problèmes et la capacité à s'adapter à de nouvelles situations (e.g., apprentissage de nouvelles informations, raisonnement abstrait, fonctions exécutives, vitesse psychomotrice). Ce modèle dichotomique postule que les habiletés fluides déclinent avec l'âge, alors que les habiletés cristallisées sont stables ou même s'améliorent jusqu'à un âge avancé (Salthouse, 2012). Avec le recul et à la lumière des récentes avancées en neuroscience, il est raisonnable de considérer cette



vision dichotomique du fonctionnement cognitif comme étant réductrice et trop peu nuancée pour rendre compte de l'hétérogénéité des changements cognitifs avec l'âge.

La mémoire épisodique, en particulier la composante antérograde, est sensible aux effets de l'âge (Ronnlund et al., 2005). De façon similaire à la MA, les pertes au niveau de la mémoire implicite et procédurale sont négligeables comparativement au déclin de la mémoire antérograde dans le vieillissement normal (Bopp & Verhaeghen, 2005). Plus spécifiquement, les études mettent en évidence des difficultés au niveau des processus mnésiques d'encodage et de récupération, des fonctions qui sont en grande partie sous-tendues par les lobes frontaux (Angel et al., 2016; Friedman, Nessler, & Johnson, 2007; Lee, Robbins, & Owen, 2000). La mémoire de source est l'aspect de la mémoire épisodique permettant le rappel du contexte spatio-temporel rattaché à un événement; cette composante est particulièrement vulnérable à l'âge et serait étroitement liée aux déficits d'encodage observés dans le vieillissement normal (Glisky, Rubin, & Davidson, 2001; Spencer & Raz, 1995). À l'inverse, la consolidation, un mécanisme permettant le transfert et le maintien de l'information apprise dans la mémoire à long terme, serait relativement intacte dans le vieillissement normal (alors que ce processus est perturbé dans la MA) (Connor, 2001; Whiting & Smith, 1997). La mémoire sémantique serait aussi bien préservée jusqu'à un âge avancé. Une étude longitudinale menée auprès d'une cohorte de 345 adultes a mis en évidence un déclin linéaire de la mémoire épisodique, de la mémoire à court terme et de la vitesse de traitement de l'information au cours de la vie adulte, mais un maintien, et même une amélioration des connaissances sémantiques avec l'âge (Park et al., 2002). Cette double dissociation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique dans le vieillissement normal est bien supportée dans la littérature (Levine, Svoboda, Hay, Winocur, & Moscovitch, 2002; Ronnlund et al., 2005; St-Laurent, Abdi, Burianova, & Grady, 2011).

Les études suggèrent que la mémoire à court terme ne décline que modestement dans le vieillissement normal (Gick, Craik, & Morris, 1988). Par contre, la manipulation de l'information maintenue en mémoire à court terme (i.e., mémoire de travail) devient plus difficile avec l'âge (Bopp & Verhaeghen, 2005). De façon générale, les changements attentionnels liés au vieillissement sont proportionnels à la complexité de la tâche. Ainsi, l'allocation des ressources attentionnelles entre différentes tâches ou stimuli (i.e., attention divisée) perd en efficacité au fil

des années (Carlson, Hasher, Zacks, & Connelly, 1995; Salthouse, Fristoe, Lineweaver, & Coon, 1995). Le phénomène du ralentissement de la vitesse de traitement de l'information avec l'âge a été fermement établi et s'amorcerait dès la trentaine (Finkel, Reynolds, McArdle, & Pedersen, 2007; Houx & Jolles, 1993; Verhaeghen & Salthouse, 1997). Ce ralentissement psychomoteur aurait des répercussions sur une variété de domaines cognitifs et a même été conceptualisé comme le principal médiateur des changements cognitifs liés à l'âge (Salthouse, 1996).

Les difficultés exécutives sont à l'avant-plan dans les changements cognitifs liés à l'âge. L'une des théories dominantes du vieillissement cognitif, l'hypothèse du dysfonctionnement préfrontal, assume que le déclin des fonctions sous-tendues par le lobe préfrontal précède le déclin des fonctions cognitives assumées par les autres lobes cérébraux (West, 1996). Cette théorie est supportée par des données neurophysiologiques et comportementales démontrant que le lobe préfrontal s'atrophie en premier avec l'avancée en âge (Fox & Schott, 2004; Raz et al., 1997) et que les atteintes des fonctions exécutives relevant du lobe préfrontal semblent prédominantes dans le vieillissement normal (Daigneault & Braun, 1993; Salthouse, Atkinson, & Berish, 2003). Les études ont démontré que les aînés obtiennent des performances inférieures à celles de jeunes adultes à des épreuves de contrôle inhibiteur (Grandjean & Collette, 2011; Houx, Jolles, & Vreeling, 1993; Nielson, Langenecker, & Garavan, 2002), de flexibilité mentale (Gamboz, Borella, & Brandimonte, 2009; Meiran, Gotler, & Perlman, 2001; Salthouse et al., 2000; Wecker, Kramer, Hallam, & Delis, 2005), de planification (Bugg, Zook, DeLosh, Davalos, & Davis, 2006; Sorel & Pennequin, 2008) et de raisonnement abstrait (Ashendorf & McCaffrey, 2008; Singh-Manoux et al., 2012). De plus, les personnes âgées éprouvent plus de difficulté à ignorer l'information interférente (Kane, Hasher, Stoltzfus, Zacks, & Connelly, 1994; Spieler, Balota, & Faust, 1996) et commettent davantage d'erreurs de persévération (Head, Kennedy, Rodrigue, & Raz, 2009; Henry & Phillips, 2006).

La plupart des fonctions langagières telles que le vocabulaire, la prononciation et la construction des phrases sont préservées au cours du vieillissement normal; néanmoins, des baisses de performance aux tâches de fluidité verbale et de dénomination, reflétant des fragilités d'accès lexical, ont été documentées (Salthouse, 2010; Zec, Markwell, Burkett, & Larsen, 2005). Les habiletés visuoconstructives tendent à décliner avec l'avancée en âge, tandis que les aspects

de la perception visuospatiale sont largement épargnés (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013; Howieson, Holm, Kaye, Oken, & Howieson, 1993).

En somme, les changements cognitifs associés au vieillissement normal sont à certains égards similaires aux changements retrouvés dans les stades initiaux ou dans la phase prodromale de la MA, ce qui rend le dépistage précoce de la maladie encore plus compliqué. D'autre part, certaines considérations méthodologiques particulières s'appliquent aux études sur le vieillissement cognitif normal, notamment la présence d'effets de pratique (études longitudinales) ou d'effets de cohorte (études transversales) (Abner et al., 2012; Salthouse, 2019). Les études sur le vieillissement normal sont également sujettes à des biais de sélection. Par exemple, les participants qui se portent volontaires de leur propre chef ont tendance à être plus motivés, plus jeunes et plus scolarisés, mais sont aussi plus nombreux à présenter un historique familial positif de MA, que les participants sélectionnés au hasard (i.e., biais d'auto-sélection) (Brodaty et al., 2014; Dixon et al., 2004; Ganguli, Lytle, Reynolds, & Dodge, 1998). Dans un autre ordre d'idées, une proportion d'individus considérés normaux sur le plan cognitif se trouve en fait sur une trajectoire pathologique vers la démence (Harada et al., 2013; Ross et al., 1997; Van Beijsterveldt et al., 2002).

Plusieurs études longitudinales (Amieva et al., 2008; Chen et al., 2001; Elias et al., 2000; Tierney, Yao, Kiss, & McDowell, 2005; Wilson, Leurgans, Boyle, & Bennett, 2011) ont détecté des performances cognitives déficitaires ou atypiques plusieurs années, voire plus d'une décennie précédant le diagnostic de démence. Ces données laissent présupposer l'existence d'une phase préclinique asymptomatique de la MA, qui précéderait le TCL et pourrait expliquer une partie des différences cognitives interindividuelles dans la population d'aînés dits normaux. À l'heure actuelle, il n'est pas possible de conclure avec un degré raisonnable de certitude si des pertes cognitives subtiles chez un individu âgé reflètent un processus de vieillissement normal ou pathologique, bien qu'un déclin cognitif notable en présence marqueurs pathologiques associés à la démence tels que des dépôts A $\beta$  puisse être suggestif d'un processus neuropathologique sous-jacent (Hedden & Gabrieli, 2004).

## 1.3 Imagerie de la charge A $\beta$ in vivo

### 1.3.1 A $\beta$ -TEP dans la maladie d'Alzheimer et le trouble cognitif léger

Le développement de radiotraceurs TEP se liant de façon hautement spécifique au peptide A $\beta$  dans le cerveau permettent la détection et la quantification de la charge A $\beta$  in vivo. Les mesures in vivo ont un avantage considérable par rapport aux analyses histologiques post-mortem, car elles permettent d'étudier le décours temporel de la pathologie A $\beta$  et constituent un outil clinique potentiel pour le dépistage précoce de la MA. Le [N-méthyl- $^{11}\text{C}$ ]2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole, connu sous le nom de Pittsburgh Compound B (PIB), est le premier agent radioactif conçu spécifiquement pour visualiser la pathologie A $\beta$ ; c'est aussi le ligand A $\beta$  le plus utilisé en recherche et le plus extensivement validé jusqu'à présent. Des associations régionales intra-sujets très robustes entre les valeurs de rétention PIB-TEP in vivo et les mesures de A $\beta$  recueillies à l'autopsie sont rapportées dans la littérature (Driscoll et al., 2012; Ikonomic et al., 2008). En considérant le diagnostic clinique standard de la MA, la sensibilité du PIB-TEP avoisinerait les 95% et sa spécificité se situerait entre 41% et 100% (Ma et al., 2014). Le fait qu'une proportion considérable de sujets ayant une charge A $\beta$  significative ne présente pas d'atteintes cognitives franches (« faux positifs ») limite la spécificité du PIB-TEP sur le plan statistique (de Souza et al., 2012; Duyckaerts, Delatour, & Potier, 2009).

La majorité des études A $\beta$ -TEP ont utilisé une classification dichotomique de la charge A $\beta$  en utilisant un seuil de la valeur globale de rétention distinguant les sujets avec une charge A $\beta$  élevée (A $\beta$ +) des sujets avec une charge A $\beta$  faible (A $\beta$ -). L'utilisation d'un seuil est appuyée par des démonstrations statistiques démontrant que les valeurs de rétention A $\beta$  à la TEP ont une distribution bimodale; c'est-à-dire qu'elle permet de dégager deux courbes distinctes correspondant aux groupes A $\beta$  et A $\beta$ - (Jack et al., 2008; Nordberg, Rinne, Kadir, & Langstrom, 2010; Villeneuve et al., 2015). Bien que l'approche dichotomique soit pratique dans le domaine médical, elle pose un problème pour les valeurs de rétention intermédiaires se retrouvant dans une « zone grise » et est moins puissante qu'une approche par variables continues sur le plan statistique.

Dans la première étude PIB-TEP réalisée avec des sujets humains, 16 patients avec un diagnostic de MA légère et 9 sujets contrôles ont été testés (Klunk et al., 2004). Dans cette étude, les valeurs de rétention PIB étaient nettement plus élevées dans le groupe MA que le groupe contrôle dans les régions corticales où l'agrégation A $\beta$  est la plus importante selon les données histologiques, c'est-à-dire dans les cortex frontal, pariétal, temporal et occipital, ainsi que le striatum. À l'inverse, les valeurs de rétention PIB des patients MA étaient peu discriminantes dans les régions cérébrales qui sont largement épargnées par l'accumulation du peptide A $\beta$ , telles que la substance blanche profonde (sous-corticale), le pont et le cervelet. Ces structures relativement exemptes de dépôts A $\beta$ , en particulier le cervelet, sont fréquemment utilisées comme région de référence pour le calcul d'un ratio global de rétention PIB. Les résultats principaux de l'étude pionnière de Klunk et collègues (2004) ont été répliqués à travers de nombreuses investigations PIB-TEP subséquentes (Edison et al., 2007; Engler et al., 2006; Kemppainen et al., 2006; Nordberg, 2007; Rabinovici et al., 2010).

Les patrons d'augmentation de rétention PIB-TEP caractéristiques de la MA ne seraient pas présents dans la démence fronto-temporale (Rowe et al., 2007) ou dans la démence sémantique (Drzezga et al., 2008). Ces dissociations cliniques témoignent de la sélectivité du radiotracer PIB pour la MA. D'autre part, des études combinant le PIB-TEP et l'IRM mettent en évidence une association négative entre la charge A $\beta$  in vivo et le volume hippocampique (Forsberg et al., 2008; Jack et al., 2008). Ces résultats sont intéressants, car ils vont dans le même sens que d'autres travaux de recherche suggérant que l'atrophie hippocampique joue le rôle de variable intermédiaire entre les dépôts A $\beta$  et la mémoire épisodique (Mattsson et al., 2015).

Les études longitudinales sont essentielles pour évaluer dans quelle mesure le degré de pathologie A $\beta$  prédit la conversion vers la MA à long terme et pour situer la progression de la pathologie A $\beta$  et des symptômes cliniques dans le décours temporel de la maladie. Dans une étude A $\beta$ -TEP longitudinale sur une période de 18 mois, un statut A $\beta$ + était associé à un déclin cognitif accentué chez les sujets TCL et les sujets cognitivement normaux par rapport aux sujets A $\beta$ -. De plus, le sous-groupe de TCL-A $\beta$ + était à risque accru de convertir vers la démence comparativement au sous-groupe TCL A $\beta$ - (Doraiswamy et al., 2012). Bien que la charge A $\beta$  soit

une variable déterminante pour le pronostic clinique, la courbe de progression des dépôts A $\beta$  ne serait que faiblement associée au déclin cognitif chez les sujets TCL qui évoluent vers une MA, ce qui suggère que des facteurs en aval auraient un rôle plus important dans la progression clinique (Villemagne et al., 2011). Ceci est cohérent avec la notion que l'agrégation A $\beta$  survient tôt dans la pathogenèse de la MA et achève sa progression bien avant l'apparition des symptômes cliniques (Buchhave et al., 2012; Jack, Wiste, Lesnick, et al., 2013). Une méta-analyse réalisée à partir de 12 études de cohorte PIB-TEP a démontré que les adultes cognitivement normaux A $\beta$ + présentent un risque accru de convertir vers le TCL et que les sujets TCL- A $\beta$ + sont plus à risque de progresser vers un diagnostic de MA dans les années subséquentes comparativement aux sujets A $\beta$ - (Chen et al., 2014). De plus, cette méta-analyse suggère qu'un statut A $\beta$ + prédispose à un risque presque quadruplé de conversion clinique.

### **1.3.2 A $\beta$ -TEP dans le vieillissement normal**

Les études post-mortem suggéraient que l'accumulation pathologique du peptide A $\beta$  est fréquente chez les aînés exempts de déficit cognitif (Bennett, Schneider, Arvanitakis, Kelly, Aggarwal, Shah, & Wilson, 2006; Davis, Schmitt, Wekstein, & Markesbery, 1999; Price, & Morris, 1999). En congruence avec les preuves histopathologiques, l'incidence d'un statut positif de la pathologie A $\beta$  dans les études A $\beta$ -TEP chez les aînés cognitivement normaux est estimée à environ 30%, soit près du tiers de cette population (Aizenstein et al., 2008; Jack et al., 2009; Pike et al., 2007). Il existe une certaine variabilité entre les études quant à la fréquence d'une pathologie A $\beta$  élevée dans le vieillissement normal, qui pourrait s'expliquer notamment par la sélection des régions d'intérêt à partir desquelles la valeur globale de rétention est dérivée et l'absence de consensus sur la valeur seuil qui soit optimale pour la dichotomisation A $\beta$ + et A $\beta$ -. Il est intéressant de constater, par analogie, que la prévalence du statut A $\beta$ + chez les adultes de 65 ans et plus (environ un tiers) correspond à l'incidence de la démence chez les adultes de 85 ans et plus (Hebert, Weuve, Scherr, & Evans, 2013). Bien qu'il serait imprudent de présumer une superposition exacte de ces deux sous-groupes à quelques décennies d'intervalle, cette concordance statistique est compatible avec l'idée qu'une accumulation A $\beta$  importante en l'absence de symptômes cliniques marque un stade préclinique de la MA. En effet, les données

probantes sur la pathogenèse et les stades précoces de la MA donnent lieu de se demander si une accumulation pathologique du peptide A $\beta$  signale un stade préclinique (précédant le TCL) et si cette phase hypothétique s'accompagne de changements cognitifs subtils.

Les études A $\beta$ -TEP transversales qui se sont intéressées aux corrélats neuropsychologiques des dépôts A $\beta$  dans le vieillissement normal ont produit des résultats mitigés. L'observation d'une association négative entre la charge A $\beta$  et la mémoire épisodique est de loin le résultat le plus robuste dans la littérature (Hedden, Oh, Younger, & Patel, 2013). Bien que beaucoup moins fréquemment, des performances plus faibles chez les sujets A $\beta$ + cognitivement normaux par rapport aux sujets A $\beta$ - cognitivement normaux ont aussi été rapportées dans d'autres domaines de la cognition, notamment la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information, les fonctions exécutives et les fonctions langagières (Petersen et al., 2016; Rodrigue et al., 2012). Plusieurs études A $\beta$ -TEP n'ont pas observé de corrélation significative entre la charge A $\beta$  et le fonctionnement cognitif chez des personnes âgées cognitivement normales (Lim et al., 2013; Mintun et al., 2006; Rowe et al., 2007). Il faut souligner que la majorité des études ne rapportant pas d'effet du statut A $\beta$  sur la cognition fondaient leurs conclusions sur des données transversales et partageaient certaines failles méthodologiques, dont un échantillon restreint (souvent <10 sujets A $\beta$ +) et une évaluation cognitive relativement rudimentaire; dans certains cas, le score global à une échelle de dépistage des démences servait de mesure unique du fonctionnement cognitif. Or, les outils de dépistage cognitif sont peu appropriés pour détecter des différences cognitives subtiles chez des individus qui ne présentent pas de troubles cognitifs francs.

De façon générale, les études longitudinales ont produit des résultats beaucoup plus cohérents que les analyses transversales, malgré une hétérogénéité substantielle à travers les études. Des effets significatifs de la charge A $\beta$  sur le déclin cognitif sont fréquemment rapportés à travers divers domaines de la cognition, dont la mémoire épisodique, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information, le langage et les fonctions visuospatiales (Ellis et al., 2013; Lim et al., 2014; Resnick et al., 2003; Snitz et al., 2013; Wirth, Oh, et al., 2013). Comme pour les études transversales, la mémoire épisodique est le domaine cognitif le plus saillant en relation

avec la pathologie A $\beta$ . Des travaux de recherche récents ont mis en relief la présence d'effets additifs de la charge A $\beta$  et de l'atrophie hippocampique sur le déclin de la mémoire verbale, ainsi que des effets synergiques sur la mémoire visuelle, le langage et la cognition globale chez des personnes âgées cognitivement normales (Bilgel et al., 2018).

Une méta-analyse réalisée à partir de 38 études sur des sujets âgés cognitivement normaux a mis en évidence la présence d'effets délétères de la charge A $\beta$  sur la cognition globale, les fonctions visuospatiales, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives (Baker et al., 2017). Dans cette méta-analyse, la pathologie A $\beta$  était associée à un déclin à long terme de la cognition globale, de la mémoire sémantique, des fonctions visuospatiales et de la mémoire épisodique. Sur la base de ces résultats, il apparaît donc qu'une charge A $\beta$  significative chez les aînés ne présentant pas de trouble cognitif est associée à des changements cognitifs subtils et pourrait prédire un déclin cognitif global. Comme les changements cognitifs associés aux marqueurs pathologiques de la MA chez les âgés cognitivement normaux sont subtils, il est possible que l'absence de résultats probants dans certaines études reflète davantage un manque de puissance statistique ou de finesse au niveau du choix d'outils psychométriques que l'absence d'effets réels.

## **1.4 Hypersignaux de la substance blanche**

### **1.4.1 Description physiopathologique et quantification**

Les hypersignaux de la substance blanche (HSB), mieux connus sous l'appellation de « leucoaraïose », sont des lésions des petits vaisseaux cérébraux de la substance blanche qui peuvent s'observer à l'IRM en pondération T2 et *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR), prenant l'apparence de plages hyperintenses (Garnier-Crussard, Desestret, Cotton, Chetelat, & Krolak-Salmon, 2020). Les HSB sont une découverte incidente fréquente dans la population générale, en particulier chez les sujets âgés. En effet, la prévalence des HSB est estimée à plus de 90% chez les personnes de plus de 60 ans (de Leeuw et al., 2001). La fréquence des HSB augmente de façon considérable avec l'âge; cette augmentation suit une courbe exponentielle selon



certaines études (Galluzzi, Beltramello, Filippi, & Frisoni, 2008; Pini et al., 2016). La présence de facteurs de risque vasculaires tels que l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'athérosclérose, le diabète et le tabagisme est également associée avec un risque accru de HSB (Cox et al., 2019; Dickie et al., 2016; Raz, Yang, Dahle, & Land, 2012). L'hypothèse étiologique principale des HSB est celle de la maladie cérébrovasculaire, qui conçoit les HSB comme un marqueur neuroradiologique de maladie des petites artères cérébrales (Prins & Scheltens, 2015; Wardlaw et al., 2013). Bien que l'explication vasculaire soit dominante, d'autres processus physiopathologiques seraient aussi impliqués dans le développement des HSB (Low, Mak, Rowe, Markus, & O'Brien, 2019; Pantoni & Garcia, 1997).

La quantification des HSB à partir des données de neuroimagerie se fait le plus souvent au moyen d'échelles visuelles, bien qu'il existe également des méthodes de segmentation volumétrique. Les échelles de classification visuelle et les mesures volumétriques produisent des résultats très similaires, bien que l'utilisation des dernières soit plus appropriée pour les devis longitudinaux (Kapeller et al., 2003; Prins et al., 2004). Le Fazekas figure parmi les premiers outils de mesure des anomalies de la substance blanche; il s'agit d'une échelle visuelle semi-quantitative couramment utilisée en pratique clinique et en recherche qui distingue les HSB périventriculaires et les HSB de la substance blanche profonde, lesquels sont classifiés sur une échelle de sévérité allant de 0 à 3 (Fazekas, Chawluk, Alavi, Hurtig, & Zimmerman, 1987). Similairement au Fazekas, l'échelle *Age-Related White Matter Changes* (ARWMC) permet d'attribuer un score de 0 à 3, mais la cotation s'effectue à partir de cinq régions cérébrales distinctes (i.e., frontale, pariéto-occipitale, temporale, sous-tentorielle et ganglions de la base) (Wahlund et al., 2001).

#### **1.4.2 Répercussions cognitives des hypersignaux de la substance blanche**

Le rôle des HSB dans le vieillissement cognitif normal et pathologique est bien reconnu, mais il n'y a pas de consensus quant à la nature précise des atteintes cognitives concomitantes aux HSB. L'importante variabilité des résultats dans la littérature reflète probablement des divergences méthodologiques à travers les études, se rapportant notamment aux caractéristiques démographiques de la population étudiée, aux domaines cognitifs évalués, à la

sélection des outils psychométriques et au choix de méthode de quantification des lésions vasculaires. Les HSB auraient un impact relativement global sur la cognition (Kloppenburg, Nederkoorn, Geerlings, & van den Berg, 2014). Il est généralement admis que le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information et le dysfonctionnement exécutif figurent à l'avant-plan dans la maladie cérébrovasculaire (Garnier-Crussard et al., 2020; Gunning-Dixon & Raz, 2000; van den Berg, Geerlings, Biessels, Nederkoorn, & Kloppenburg, 2018) et ces fonctions sont sollicitées dans une variété d'habiletés cognitives (Salthouse, 1992, 1996; Salthouse et al., 2003). Ces aspects du fonctionnement cognitif seraient particulièrement vulnérables aux lésions vasculaires car ils dépendent largement de l'intégrité des boucles cortico-sous-corticales frontales, lesquelles sont fragilisées en présence d'anomalies multiples de la substance blanche (Funahashi, 2001; Lawrence, Chung, Morris, Markus, & Barrick, 2014; O'Sullivan et al., 2004; Prins & Scheltens, 2015). Des effets délétères des HSB ont également été rapportés dans des tâches mnésiques (Defrancesco et al., 2013; Makino et al., 2014; Selnes et al., 2015), visuoconstructives (Delano-Wood et al., 2008) et langagières (Vemuri et al., 2011), bien que dans une moindre mesure.

### **1.4.3 Implications des hypersignaux de la substance blanche dans la maladie d'Alzheimer**

Il existe un intérêt croissant entourant la contribution de facteurs d'origine vasculaire dans la pathogenèse de la MA (Akinyemi, Mukaetova-Ladinska, Attems, Ihara, & Kalara, 2013; Gorelick et al., 2011; Iadecola, 2010, 2013). Plusieurs études suggèrent que les HSB d'origine vasculaire présumée contribuent au déclin cognitif et au TCL; certains chercheurs avancent une association plus étroite des HSB avec la présentation non amnésique du TCL (Luchsinger et al., 2009; Rossi et al., 2007), tandis que d'autres défendent le schéma inverse (association des HSB avec la présentation amnésique du TCL et la MA) (Chen, Wang, Chu, Huang, & Su, 2006; Yoshita et al., 2006), ou ne rapportent pas de relation significative avec un sous-type spécifique de TCL (Bombois et al., 2007). Les HSB ont été associés à un risque accru de MA, et ce indépendamment des biomarqueurs spécifiques à la MA tels que la charge A $\beta$  (Mortamais, Artero, & Ritchie, 2014). Ce risque serait plus élevé lorsque les anomalies de la substance blanche sont nombreuses, sévères et localisées principalement en périventriculaire (Schneider, Wilson, Bienias, Evans, & Bennett,

2004). Une méta-analyse récente portant sur les marqueurs pathologiques de maladie cérébrovasculaire et le risque de démence concluait que la présence de HSB d'intensité modérée à sévère est un facteur de risque des démences, y compris la MA (Bos et al., 2018). D'autre part, une augmentation de l'incidence et de la sévérité des HSB ont été rapportées dans la MA (Provenzano et al., 2013; Yoshita et al., 2006), ainsi que chez des adultes cognitivement normaux présentant une charge A $\beta$  élevée dans certaines études (Caballero et al., 2020; Scott et al., 2016).

La cooccurrence de lésions vasculaires et de pathologies primaires de la MA telles que les plaques séniles est fréquente dans la population vieillissante (Schneider, Aggarwal, Barnes, Boyle, & Bennett, 2009; White, 2009). Dans une étude s'intéressant aux marqueurs précoces de la MA, il a été démontré que le volume des HSB permettait de discriminer les sujets MA des sujets contrôles parmi les sujets présentant une charge A $\beta$  significative, bien que le volume des HSB n'était pas corrélé au statut A $\beta$  (Provenzano et al., 2013). Dans cette étude, la charge A $\beta$  et le volume des HSB prédisaient de façon indépendante le risque de conversion vers la MA au terme d'un suivi longitudinal de trois ans. Selon ces auteurs, la présence d'un effet additif des HSB et des dépôts A $\beta$  sur l'expression clinique de la MA suggèrent que les HSB constituent un facteur précipitant de la maladie (i.e., phénomène de « double-hit »). Dans cet ordre d'idées, la charge A $\beta$  constitue une condition nécessaire, mais pas suffisante, à l'éclosion des symptômes cliniques de la MA. Cette notion est compatible avec un regroupement de données probantes suggérant que la pathologie A $\beta$  et les HSB sont des prédicteurs indépendants (i.e. additifs) du déclin cognitif (Chetelat, 2013a; Lo, Jagust, & Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2012; Marchant et al., 2013; Vemuri et al., 2015). Quelques études, moins nombreuses, avancent la notion d'effets interactifs délétères entre la charge A $\beta$  et les HSB sur la cognition (Iadecola, 2010; Zekry et al., 2002).

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le rôle des HSB dans le déclin cognitif et l'expression clinique de la MA sporadique. Il a été postulé que les atteintes cognitives associées aux HSB sont le résultat d'une atrophie cérébrale secondaire à la maladie cérébrovasculaire. Cette théorie prend appui notamment sur des études suggérant que les lésions vasculaires et la pathologie A $\beta$  participent de façon indépendante à l'atrophie corticale chez des sujets cognitivement normaux (Barnes et al., 2013) ou chez des patients TCL (Guzman et al.,

2013). Certains travaux vont dans le sens d'un rôle médiateur de l'épaisseur corticale entre les HSB et les performances cognitives; c'est-à-dire que les répercussions cognitives des HSB s'expliqueraient par l'atrophie corticale (Brugulat-Serrat et al., 2020; Raji et al., 2012; Rizvi et al., 2018; Swardfager et al., 2018; Tuladhar et al., 2015). De façon analogue, des études suggèrent que l'influence de la pathologie A $\beta$  sur la cognition est sous-tendue par l'atrophie corticale chez des personnes âgées n'ayant pas reçu de diagnostic de démence (Mattsson et al., 2015; Mormino et al., 2009; Villeneuve, Reed, Wirth, et al., 2014). Toutefois, cette fonction médiatrice des marqueurs de neurodégénérescence est une notion controversée, les études sur le sujet ayant généré des résultats contradictoires.

Indépendamment de l'atrophie cérébrale, d'autres mécanismes physiopathologiques associés à la maladie cérébrovasculaire sont susceptibles d'aboutir à des pertes cognitives ou de participer, de façon plus ou moins directe, à la physiopathologie de la MA. Par exemple, les changements de la substance blanche dans les faisceaux cholinergiques projetant vers le cortex induiraient des atteintes cognitives, notamment un dysfonctionnement exécutif (Behl et al., 2007; Richter et al., 2017). Une explication distincte mais non incompatible suppose que les HSB favorisent l'accumulation extracellulaire de A $\beta$  et la formation de plaques séniles en inhibant le drainage périvasculaire du peptide A $\beta$  (Grimmer et al., 2012; Ramirez et al., 2016). De façon réciproque, les effets neurotoxiques de la charge A $\beta$  créeraient un environnement neurovasculaire propice au développement des HSB (Zlokovic, 2011). Les lésions vasculaires pourraient aussi participer à la pathogenèse de la MA par la voie neurométabolique. Par exemple, des chercheurs ont mis en évidence des associations synergiques de la pathologie A $\beta$  et des HSB avec des changements neurométaboliques typiquement observés dans la MA chez des aînés cognitivement normaux, évoquant la présence d'interactions physiopathologiques entre la charge A $\beta$  et les HSB dans le stade préclinique de la maladie (Schreiner et al., 2018). D'autres processus associés à la maladie cérébrovasculaire (e.g., processus inflammatoires, stress oxydatif, hypoperfusion) pourraient entraîner des déficits cognitifs et exacerber les mécanismes neurodégénératifs de la MA en fragilisant la réserve cérébrale (Iadecola, 2010).

En somme, la majorité des données empiriques appuient l'idée selon laquelle les lésions vasculaires et les biomarqueurs primaires de la MA (tels que définis par le paradigme de la

cascade A $\beta$ ) représentent des trajectoires physiopathologiques d'étiologie indépendante. Néanmoins, les mécanismes par lesquels la pathologie A $\beta$  et la pathologie cérébrovasculaire influencent la progression de la maladie de la phase présymptomatique à l'expression clinique de la MA demeurent peu compris et la possibilité d'effets interactifs entre ces pathologies est une question débattue dans la communauté scientifique.

## **1.5 Objectifs et hypothèses de recherche**

### **1.5.1 Position du problème**

La présente thèse s'appuie sur plusieurs découvertes charnières dans le domaine de la MA : 1) la MA est une maladie neurodégénérative dont l'installation progresse insidieusement à travers une cascade d'événements biologiques qui s'étend sur des années, voire même des décennies avant l'apparition des symptômes cliniques ; 2) les dépôts A $\beta$  et les HSB sont parmi les biomarqueurs associés à la démence dont l'apparition est la plus précoce et ceux-ci s'observent fréquemment chez les personnes âgées cognitivement normales; et 3) cette cascade neuropathologique aboutit ultimement à la neurodégénérescence et à l'atrophie cérébrale, laquelle est étroitement reliée au déclin cognitif retrouvé dans la MA.

Suite aux avancées scientifiques et technologiques majeures des dernières décennies, les priorités de la recherche dans le domaine de la MA se sont orientées vers l'identification des stades précoces de la maladie. En effet, notre compréhension actuelle de la pathogenèse de la MA, ainsi que l'échec des essais cliniques ciblant la protéine A $\beta$ , suggèrent qu'il serait plus profitable de déployer des efforts thérapeutiques dans les stades précoces, voire même durant la phase asymptomatique, de la maladie. Par ailleurs, le développement de radiotraceurs TEP permettant de quantifier in vivo les dépôts A $\beta$  constitue une piste prometteuse pour identifier les personnes à risque de développer la maladie. Le dépistage précoce de la MA demeure néanmoins une entreprise délicate étant donné que le vieillissement normal et pathologique se chevauchent à plusieurs égards, tant d'un point de vue neurobiologique que cognitif.

De façon générale, cette thèse vise à examiner les associations entre des marqueurs de pathologie cérébrale associés à la démence (i.e., A $\beta$  et HSB), certaines caractéristiques neuroanatomiques (i.e., épaisseur corticale) et un ensemble de fonctions cognitives chez un groupe de personnes âgées de 65 ans et plus ne présentant pas de déficits cognitifs. Cet angle d'analyse permettra d'affiner notre compréhension des mécanismes physiopathologiques associés au vieillissement cognitif et à la MA.

### **1.5.2 Article 1**

L'objectif principal du premier volet de cette thèse est d'étudier l'impact de la charge A $\beta$  et des HSB sur le fonctionnement cognitif auprès d'un échantillon de personnes âgées cognitivement normales. Plus spécifiquement, ce volet vise à vérifier la présence d'un phénomène additif (par lequel les effets distinctifs des deux biomarqueurs sur la cognition s'additionnent entre eux) ou synergique (par lequel l'impact combiné des deux biomarqueurs sur la cognition surpasse la somme de leurs effets respectifs), tout en contrôlant pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Advenant la présence d'effets significatifs, des analyses de régression permettront d'estimer la contribution respective des dépôts A $\beta$  et des HSB pour chaque domaine cognitif. Un objectif secondaire à ce premier volet est de caractériser les profils neuropsychologiques associés aux statuts PIB et HSB. Notons que compte tenu du nombre restreint d'études ayant étudié la relation entre les dépôts de peptide A $\beta$  et les HSB sur la cognition chez des personnes âgées cognitivement normales, nos analyses sont en partie exploratoires.

Nos hypothèses pour ce premier volet sont les suivantes : 1) nous prédisons une relation inverse entre les mesures de A $\beta$  et les performances aux épreuves neuropsychologiques, en particulier pour la mémoire épisodique, mais dans une moindre mesure avec la mémoire de travail et les fonctions exécutives; 2) de façon similaire, nous nous attendons à retrouver une relation inverse entre les HSB et la cognition, particulièrement les fonctions exécutives, les fonctions attentionnelles, la mémoire de travail et la vitesse de traitement de l'information; 2) nous émettons l'hypothèse d'effets additifs plutôt qu'interactifs de la charge A $\beta$  et des HSB au niveau des fonctions exécutives; 3) nous prédisons retrouver des profils cognitifs distincts selon

les statuts PIB et HSB, de sorte que la charge A $\beta$  sera associée plus spécifiquement à des atteintes de la mémoire épisodique, et les HSB à des atteintes des fonctions exécutives, des fonctions attentionnelles et de la vitesse du traitement de l'information.

### **1.5.3 Article 2**

Le deuxième volet de cette thèse met l'accent sur des propriétés morphologiques du cerveau, notamment l'épaisseur corticale et le volume des hippocampes, en relation avec les différentes fonctions cognitives, les dépôts A $\beta$  et les HSB chez le même groupe de participants âgés normaux sur le plan cognitif. Ce second volet veut vérifier l'hypothèse selon laquelle les changements cognitifs associés à la charge A $\beta$  et aux HSB sont médiés, en totalité ou en partie, par l'atrophie de structures spécifiques du cerveau. Un objectif central à ce volet est d'identifier les régions du cortex cérébral qui sont associées aux changements cognitifs liés à l'âge au moyen d'analyses d'épaisseur corticale selon une approche « whole-brain ». Bien que plusieurs études suggèrent que l'atrophie cérébrale est le biomarqueur le plus étroitement lié au déclin cognitif dans la MA et dans le TCL, un nombre relativement restreint de travaux se sont intéressés à l'épaisseur corticale en lien avec la cognition et d'autres biomarqueurs de la MA chez des individus en bonne santé sans trouble cognitif.

Nos hypothèses pour le second volet sont les suivantes : 1) nous nous attendons à ce que la charge A $\beta$  soit associée à une réduction du volume hippocampique et à un amincissement cortical, principalement dans des régions appartenant aux lobes temporal et pariétal; 2) nous nous attendons à ce que les HSB soient négativement corrélées à l'épaisseur corticale dans des régions cérébrales plus antérieures, notamment dans le lobe frontal; 3) nous nous attendons à observer une association négative entre le volume des hippocampes et les fonctions mnésiques, ainsi qu'une association positive entre l'épaisseur corticale et les performances aux épreuves neuropsychologiques dans les régions cérébrales sous-tendant ces fonctions cognitives particulières; 4) enfin, nous émettons l'hypothèse selon laquelle le volume hippocampique et l'épaisseur corticale dans les régions identifiées par les analyses de surface à l'échelle du vertex sont des variables médiatrices de la relation entre les biomarqueurs de pathologie cérébrale (charge A $\beta$  et HSB) et la cognition.

## **Chapitre II : Article 1**



# **Amyloid Burden and White Matter Hyperintensities Mediate Age-Related Cognitive Differences**

Pénélope Sévigny Dupont, PhD candidate <sup>a, b</sup>, Christian Bocti, MD <sup>c, d</sup>, Maude Joannette, PhD candidate <sup>a, b</sup>, Marie Maxime Lavallée, PhD candidate <sup>a, b</sup>, Jim Nikelski, PhD <sup>e</sup>, Guillaume T. Vallet, PhD <sup>g</sup>, Howard Chertkow, MD <sup>e, f</sup>, Sven Joubert, PhD <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Département de psychologie, Université de Montréal, <sup>b</sup>Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), <sup>c</sup>Université de Sherbrooke, Service de neurologie, Département of médecine, <sup>d</sup>Research Center on Aging and Memory Clinic, CIUSS Estrie-CHUS, <sup>e</sup>Lady Davis Institute for Medical Research, McGill University, <sup>f</sup>Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, <sup>g</sup>Université Clermont Auvergne, Laboratoire de Psychologie Sociale et Cognitive (CNRS, UMR6024), France

Neurobiology of Aging (2020), 86: 16-26  
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.025

## Abstract

This study examined the additive vs synergistic contribution of beta-amyloid ( $A\beta$ ) and white matter hyperintensities (WMH) across seven cognitive domains in 104 cognitively normal older adults. It also measured the extent to which age-related differences in cognition are driven by measurable brain pathology. All participants underwent neuropsychological assessment along with MRI and PiB-PET imaging for  $A\beta$  quantification. WMH severity was quantified using the ARWMC scale. Stepwise regressions, moderation and mediation modelling were performed. Our findings show that  $A\beta$  deposition single-handedly predicts poorer episodic memory performance, and that  $A\beta$  and WMH contribute additively to poorer performance in working memory and language while carrying synergistic associations with executive functions and attention. Through mediation modelling, we demonstrated that the influence of age over episodic memory, working memory, executive functions and language is fully mediated by brain pathology. This study permits to conclude that, in healthy older adults; 1)  $A\beta$  burden and WMH have synergistic associations with some cognitive domains and; 2) age-related differences in most cognitive domains are driven by brain pathology associated with dementia.

**Keywords:** Cognitive aging; Alzheimer's disease; Neuroimaging

**Abbreviations:**  $A\beta$  = beta-amyloid; AD = Alzheimer's disease; MCI = mild cognitive impairment; PiB = Pittsburgh Compound B; SUVR = standard uptake value ratio; WMH = white matter hyperintensities

## Introduction

Pathological changes are common in the aging brain, even in older adults who remain fully functional. For example, it has been consistently shown that significant cerebral beta-amyloid deposition (A $\beta$ ) – one of the pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) along with neurofibrillary tangles – is present in about a third of cognitively normal older adults (Jack et al., 2017; Jansen et al., 2015). Longitudinal studies suggest that healthy older adults harbouring high A $\beta$  burden are about fourfold more likely to convert to mild cognitive impairment (MCI) and that MCI individuals are also more likely to convert to AD in the following years compared to their same-aged peers with low A $\beta$  (Chen et al., 2014; Doraiswamy et al., 2012; Villemagne et al., 2011).

The amyloid cascade hypothesis, which posits that A $\beta$  deposition is the initiating event in a sequence of neuropathological changes leading to dementia, has remained for a long time the dominant explanation for AD (Hardy & Selkoe, 2002; Jack et al., 2013). More recently, though, the impact of other pathologies coexisting with A $\beta$  burden - especially of presumed vascular origin - is gaining increasing recognition in the pathogenesis of AD (Gorelick et al., 2011; Iadecola, 2013). For instance, in a comprehensive data-driven model of the spatiotemporal ordering of preclinical AD progression, vascular dysregulation was identified as the first pathological event, followed by A $\beta$  deposition, metabolic dysfunction, functional impairment and cortical atrophy (Iturria-Medina et al., 2016).

White matter hyperintensities (WMH), which reflect vascular brain pathology (i.e., small vessel disease), have been linked to an increased risk of developing dementia, whether in combination with A $\beta$  or independently (Mortamais, Artero, & Ritchie, 2014). WMH and A $\beta$  have received considerable attention as potential biomarkers of preclinical dementia because: 1) they occur in a significant proportion of healthy older adults (Burns et al., 2005; de Leeuw et al., 2001); and 2) they are key drivers of age-related cognitive decline in healthy older adults (Vemuri et al., 2015). Although the deleterious influence of WMH on cognition in healthy older adults is viewed as largely global, the bulk of research points towards a more direct link with executive components of cognition and processing speed (Hedden et al., 2012; Moon et al., 2017; Murray et al., 2010; Papp et al., 2014). In contrast, high A $\beta$  burden in cognitively normal older adults has

been associated with decline primarily in episodic memory, although some studies have shown decline in semantic memory, working memory, executive functions and visuospatial functions as well (Baker et al., 2017; Duke Han, Nguyen, Stricker, & Nation, 2017; Hedden, Oh, Younger, & Patel, 2013).

The specific nature of age-associated changes across specific cognitive domains remains to be better understood, however, since many studies have used relatively rudimentary neuropsychological testing. Finer discrimination between multiple cognitive domains in the context of preclinical dementia is valuable in order to distinguish subtle changes in cognition most suggestive of underlying pathology from those which are more likely benign in nature. In the same way, the question as to whether the effects of A $\beta$  burden and WMH on cognition are independent or interactive also remains open. Some authors have advanced that A $\beta$  and WMH yield an additive effect on cognition in healthy older adults (Gordon et al., 2015; Lo, Jagust, & Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2012; Vemuri et al., 2015), while others have suggested a synergistic interaction, whereby cognitive deterioration associated with coexisting pathologies is greater than the sum of their distinctive effects (Iadecola, 2010; Zekry et al., 2002). A more comprehensive view of the interrelationships between AD and cerebrovascular disease pathophysiology and how they relate to specific cognitive changes in aging is needed to improve early identification of at-risk individuals. So far, clinical trials targeting A $\beta$  have shown very limited success in altering the clinical course of AD, which may be attributable to treatment being administered tardily in the disease course, when significant neurodegeneration has already occurred (Gauthier et al., 2016; Mangialasche, Solomon, Winblad, Mecocci, & Kivipelto, 2010; Musiek & Holtzman, 2015). Thus, timely intervention (at the presymptomatic stage) holds a better promise of achieving therapeutic efficacy. For that purpose, the first step is to hone our ability to reliably recognize the earliest signs of pathological aging.

The first objective of this study was to investigate the independent contribution of A $\beta$  and WMH across seven cognitive domains, and to examine whether there was an interaction between these pathological biomarkers on cognition. Another main objective was to assess the extent to which age-related differences in cognitive function may be driven by A $\beta$  deposition and WMH using partial least squares path (mediation) modelling. We sought to answer these questions in a

cross-sectional study carried out in a cohort of cognitively normal older adults. A $\beta$  deposition was modelled on PET imaging with 11C-Pittsburgh Compound B ligand (PiB), and WMH were quantified with a semi-quantitative visual rating scale.

## **Methods**

### **Participants**

In this cross-sectional study, we recruited 104 participants aged 65 years and older. The majority of participants in our study was recruited from the CRIUGM pool of healthy older participants, but a portion of our sample was also recruited through advertisements (73 and 27%, respectively), because we wanted to recruit participants across a broader range of educational achievement (i.e., overrepresentation of educated participants in the CRIUGM pool). All participants underwent a detailed neuropsychological assessment, an MRI scan and a PiB-PET scan. Volunteers with untreated diabetes or heart disease, and other health conditions known to adversely impact cognition including untreated mental health disorders were excluded. A history of moderate to severe traumatic brain injury, substance abuse or neurological disorders, as well as general anaesthesia in the last six months, were also criteria for exclusion. Participants expressed no significant cognitive complaint and were judged to be free of dementia or MCI at the time of their participation, using the following criteria. Participants had to perform within 2 SD of the mean on a self-reported memory questionnaire (van der Linden, Wijns, von Frenkell, Coyette, & Seron, 1989). Two specific domains of the questionnaire were used for screening, “Conversations” and “Movies and books”, which have been shown to be particularly sensitive to objective memory decline (Clement, Belleville, & Gauthier, 2008). We further screened for general cognitive decline using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), on which participants had to score  $\geq 23$ . This cut-off has been deemed optimal in a recent meta-analysis (Carson, Leach, & Murphy, 2018). Additionally, performance of participants had to be  $> -1.5$  SD when compared to the mean of age-matched controls on at least one of two learning tasks used for screening, the Logical Memory subtest of the Wechsler Memory Scale (WMS-III; delayed recall) and the Delayed Matching-to-Sample - 48 items (DMS-48; 2 min. delay). In an effort to screen for depressive symptoms, participants had to score  $< 11/30$  on the Geriatric Depression Scale (GDS). This study

protocol was reviewed and approved by the CRIUGM and the Montreal Neurological Institute and Hospital (MNIH) Research Ethics Boards. All participants provided written informed consent prior to their participation in the study.

### **Measures of Cognition**

Participants underwent detailed neuropsychological testing covering the following cognitive domains: episodic memory, working memory, executive functions, language, attention, processing speed and visuospatial abilities. Composite scores were calculated for each of these cognitive domains. In order to do so, we computed correlation matrices including all performance indices of subtests related to a specific cognitive domain based on their theoretical framework. For each matrix (or cognitive domain), all performance scores significantly intercorrelated at  $r \geq 0.30$  were selected, thereby ensuring internal validity of our composite measures (this cut-off corresponds to a medium effect size according to accepted standards) (Cohen, 1988). These raw scores were then converted into standardized z-scores (based on our sample's mean and SD). Cognitive measures for which a higher score indicates a poorer performance (such as z-scores reflecting errors or execution times) were reversed scored. The z-scores were then averaged together to produce composite cognitive scores, which were themselves converted into z-scores to facilitate data interpretation. When only one test score was available in a participant for a specific cognitive domain, a composite score was not calculated. This resulted respectively in 3 and 4 missing values for executive functions and attention. Outliers were defined as  $z \pm 3.29$  ( $P < 0.001$ ); and then two extreme scores ( $z < -3.29$ ) were replaced with the minimum threshold value (-3.29). The distribution normality of the composite cognitive scores was verified upon visual inspection of frequency distributions and normal probability plots. Detailed information on the neuropsychological battery and the list of performance indices (by cognitive domain) are shown in Supplemental Table S1. Matrices showing correlation coefficients between composite cognitive scores and between performance scores included in the composites are provided in Supplemental Tables S2. and S3.

## Brain Imaging

PET imaging of cerebral A $\beta$  was done with <sup>11</sup>C- PiB, which is the most widely used radiotracer for A $\beta$  quantification in individuals without dementia (Mintun et al., 2006). PET images of A $\beta$  were acquired on a Siemens/CTI ECAT HR+ scanner in 3D imaging mode at the McConnell Brain Imaging Centre. Each scanning session yielded a collection of 7 dynamic frames comprised of 63 axial slices, using a 128x128 matrix (voxel dimensions: x,y = 2.059 mm, z = 2.425 mm). In order to minimize in-scanner time, scanning was started 50 minutes following bolus injection, during which time 7 frames (6x300 sec, 1x600 sec) were collected. Global standard uptake value ratios (SUVR) were computed by creating a region-weighted average of PiB ratio values, which, in turn, were derived by normalizing cortical tissue radioactivity concentration to cerebellar grey matter counts. Cerebellar grey matter was used as a reference region because it is largely spared from A $\beta$  deposition (Klunk et al., 2004). These SUVR units were regarded as a continuous measure of A $\beta$  burden in this study. PiB PET and MRI imaging each took place within an average of 85.12 days (SD = 73.26) and 5.62 days (SD = 34.11) of the last neuropsychological testing date.

MRI scans were obtained on a 3T Siemens Trio MRI at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle. High resolution anatomical images were acquired using an optimized MPRAGE protocol (TR = 2.3 s, TE = 2.94 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9, FOV = 256x240, voxel 1mmx1mmx1.2mm). This MPRAGE protocol allowed co-registration of PiB PET to each subject's MRI image. In addition to this sequence, an Axial Proton Density (PD)/T2 weighted protocol (TR 3000 ms, TE 12ms and 99 ms, FOV 240 mm, matrix 228 x 256, 48 slices, slice thickness 3mm) and a FLAIR protocol (TR 9000ms, TE 105 ms, T1 2500 ms, FOV 220 mm, matrix 256 x 256, slice thickness 4mm) was used for quantification of WMH in participants.

Severity of WMH was assessed by a certified neurologist in our team (C.B.) using the ARWMC scale, a semi-quantitative visual rating tool yielding a 4-point scale (0 = no lesion; 1 = focal lesion(s); 2 = confluent lesions; 3 = diffuse lesions) over five cerebral regions (frontal, parieto-occipital, temporal, infratentorial and basal ganglia) for the right and left hemispheres separately (Wahlund et al., 2001). A global brain measure of WMH was calculated by summing scores on all five regions bilaterally and was treated as a continuous variable in our analyses.

## Statistical Analysis

Pearson correlations were calculated between age and all studied variables. We used partial correlations adjusted for age in a first attempt to explore associations between A $\beta$  burden, WMH and cognitive domains. Independent samples t-tests were also conducted to assess possible sex differences in biomarkers, cognitive abilities and number of years of education. Independence between A $\beta$  and WMH was verified and confirmed prior to carrying out the main analyses.

We then employed a stepwise multiple regression approach to estimate the additive and distinctive contribution of different potential predictors on cognition. A stepwise regression analysis was conducted for each cognitive domain by entering age, sex, A $\beta$  and WMH as independent variables and cognitive composite score as the outcome. The same regression analyses were then repeated including number of years of education as an independent variable. The stepwise procedure allowed for the selection of predictor variables in a step-by-step iterative manner, adding variables in order of their additive contribution to the model while simultaneously removing variables no longer reaching significance levels, until no variable could be further added or removed. Statistical criteria for the inclusion and removal of predictor variables in the final model were set to an F probability (P-value)  $\leq 0.050$  and  $\geq 0.051$ , respectively. Potential multicollinearity issues were tested using the tolerance ( $1-R^2$ ) and the Variance Inflation Factor (VIF) diagnostic indexes. Normality of the residuals was verified using normal probability plots.

In order to verify the presence of an interaction between A $\beta$  and WMH pathologies on cognitive abilities, we used multiple regression models with an added interaction term. A significant interaction could be of two types: 1) one (more plausible) synergistic, whereby A $\beta$  and WMH's combined effects on cognition are greater than the sum of their individual effects; 2) and the other antagonistic, where both biomarkers cancel out each other's effects, either partially or completely. To answer that question, simple linear moderation models were computed based on the following equation:  $\hat{Y} = i1 + b1X + b2M + b3XM$ , where X represents WMH and M represents A $\beta$ . The function of such a model is to determine whether the effect of a one-unit change in X on



$\hat{Y}$  is dependent upon M (or conditional). Otherwise stated, the moderation analysis establishes whether WMH's effect on cognitive performance varies across different values of  $A\beta$  (or vice-versa). In our analyses,  $A\beta$  was selected as the moderator variable (M) and WMH as the independent variable (X), but this choice was arbitrary as interchanging the position of X and M would not affect the interaction term. Age, sex and education were entered as covariates in the moderated regressions. An interaction was deemed significant at  $P < 0.05$ . The moderated regression models were built using Hayes' PROCESS macro for SPSS (model 1) (Hayes, 2013).

As one of our main objectives was to test whether age's influence on cognition was driven by  $A\beta$  deposition and WMH, we constructed parallel multiple mediation models using ordinary least squares path analysis with the PROCESS macro (model 4). In these structural equation models,  $A\beta$  burden and WMH were entered as potential mediators of the relationship between age (independent variable) and each composite cognitive score (outcome). In order to control for potential spurious or epiphenomenal associations, sex and education were included in the path models as covariates, thus statistically removing their influence on the mediation paths. Bias-corrected bootstrap confidence intervals for the indirect effect (based on 10,000 bootstrap samples) were used to assess the significance of mediation effects. A significant mediation effect is indicated when the bootstrapped confidence interval does not contain zero with 95% confidence. Full mediation occurs when path  $c'$  (direct effect) is non-significant whereas path a (independent variable's effect on mediator), path b (mediator's effect on outcome) and path c (total effect) are significant at  $P < 0.050$ . The indirect mediation effect of age on cognitive performance through the mediator variable(s) is obtained from the product of paths a and b ( $a \times b$ ). The direct effect of age on cognition is calculated by subtracting the indirect effect from the total effect [ $c' = c - (a \times b)$ ]. All statistical analyses in this study were conducted with IBM SPSS Statistics (version 24.0; Armonk, NY). False discovery rate (FDR)-corrected P-values accounting for multiple testing across the 7 cognitive domains for the standardized regression coefficients ( $\beta$ ), moderation interaction terms and indirect (mediation) effects are displayed in Supplemental Table S4.

## Results

Characteristics of participants included in the analyses are displayed in Table 1. Unsurprisingly, age was associated with greater A $\beta$  deposition ( $r = 0.388$ ,  $P < 0.001$ ) and WMH severity ( $r = 0.399$ ,  $P < 0.001$ ), and with poorer cognitive performance across all cognitive domains: episodic memory ( $r = -0.223$ ,  $P = 0.023$ ), working memory ( $r = -0.286$ ,  $P = 0.003$ ), executive functions ( $r = -0.360$ ,  $P < 0.001$ ), language ( $r = -0.282$ ,  $P = 0.004$ ), attention ( $r = -0.399$ ,  $P < 0.001$ ), processing speed ( $r = -0.538$ ,  $P < 0.001$ ) and visuospatial abilities ( $r = -0.320$ ,  $P = 0.001$ ). There was no significant correlation between age and education ( $P = 0.759$ ). Importantly, A $\beta$  burden and WMH were not correlated with one another ( $P = 0.342$ ) when controlling for age; therefore, they were interpreted as independent variables in our statistical analyses. Controlling for age, education correlated marginally and negatively with A $\beta$  ( $r = -0.186$ ,  $P = 0.059$ ) but not with WMH ( $P = 0.732$ ).

When we applied age-corrected partial correlations between biomarkers and cognitive composite scores, A $\beta$  burden was inversely associated with episodic memory ( $r = -0.359$ ,  $P < 0.001$ ), working memory ( $r = -0.248$ ,  $P = 0.012$ ), attention ( $r = -0.296$ ,  $P = 0.003$ ) and marginally with executive functions ( $r = -0.182$ ,  $P = 0.070$ ), while WMH were inversely associated with working memory ( $r = -0.284$ ,  $P = 0.004$ ), executive functions ( $r = -0.272$ ,  $P = 0.006$ ), language ( $r = -0.326$ ,  $P = 0.001$ ) and attention ( $r = -0.206$ ,  $P = 0.041$ ). Independent samples t-tests revealed a male advantage in working memory ( $t(102) = -2.146$ ,  $P = 0.034$ ) and visuospatial abilities ( $t(102) = -3.585$ ,  $P < 0.001$ ). Men were also slightly more educated than women in our sample;  $t(102) = -2.099$ ,  $P = 0.042$ . There were no significant sex differences in age ( $P = 0.770$ ), A $\beta$  burden ( $P = 0.673$ ) or WMH severity ( $P = 0.377$ ).

### Testing the independent and additive contribution of A $\beta$ burden and WMH on cognition

Age, sex, A $\beta$  and WMH were entered as potential predictors of cognitive composite scores in stepwise regression analyses. As a trend was observed for an inverse relationship between A $\beta$  and education, the same regressions were repeated in separate analyses this time including education, so as not to overlook A $\beta$  associations due to the shared variance with education (see Table 2 for detailed stepwise regressions results with and without education). In the first set of

analyses (without education), A $\beta$  burden was the only predictor retained in the stepwise model for episodic memory. Working memory was best predicted by the combination of WMH, A $\beta$  and sex. Similarly, both biomarkers – but not age and sex – made an additive contribution in the stepwise regression models for executive functions, attention and language. Age did not contribute in predicting episodic memory, working memory, executive functions, attention and language in the stepwise models. In contrast, processing speed was best predicted by age alone, while visuospatial abilities were best predicted by sex and age.

When education was included in the stepwise regression analysis, A $\beta$  burden was no longer a significant predictor of executive functions and language. Rather, executive functions were best predicted by WMH, education and age, while language was best predicted by WMH and education. Age, A $\beta$ , WMH and education (that is, all independent variables except for sex) were found to be significant predictors of attention when considering education as a potential predictor. Education was also a significant predictor of visuospatial abilities after sex and age in the stepwise model. However, education made no distinctive contribution to episodic memory, working memory and processing speed.

Consistent with the correlational analyses, A $\beta$  burden, WMH and age were negative predictors of cognitive performance when selected in the stepwise models. Inversely, education was a positive predictor of cognition when significant. Among collinearity statistics, all tolerance values were well above 0.100 (min = 0.648) and all VIF values were well below 5.00 (max = 1.543), indicating that multicollinearity was not a concern for the regressions. The residuals of the regressions were normally distributed.

### **Testing the synergistic interaction between A $\beta$ burden and WMH on cognition**

To test the possibility of synergy (or antagonism) between A $\beta$  burden and WMH on cognition, moderated regressions were run for each composite cognitive score, controlling for age, sex and education. The moderation analysis revealed a significant interaction term between biomarkers on executive functions ( $F(1,94) = 14.334$ ,  $P < 0.001$ ) and attention ( $F(1,93) = 11.556$ ,  $P = 0.001$ ). More specifically, a one-unit SUVR increase in A $\beta$  pathology potentiated WMH's deleterious influence on executive functions and attention by 0.390 SD and 0.298 SD,

respectively. The (regression) slopes representing WMH's negative associations with executive functions and attention for three levels of A $\beta$  burden and WMH (-1, 0 and 1 SD using sample's mean) are portrayed in Fig. 1. Besides, there was a marginally significant interaction effect between A $\beta$  burden and WMH for language ( $F(1,97) = 2.77$ ,  $P = 0.0995$ ) and processing speed ( $F(1,97) = 2$ ,  $P = 0.097$ ). WMH's negative effects on cognition increased by 0.169 SD for language and 0.167 SD for processing speed consequently to a one unit increase in A $\beta$  SUVR. The moderation analyses detected no interaction between biomarkers for episodic memory ( $P = 0.576$ ), working memory ( $P = 0.582$ ) and visuospatial abilities ( $P = 0.432$ ). Detailed results of the moderation analyses are provided in Table 3.

Taken together, results from the stepwise and moderated regressions indicate that A $\beta$  and WMH yield superadditive (synergistic) effects on executive functions and attention, whereas their shared effects on working memory and language are additive in nature.

### **Mediation of age-related cognitive differences by A $\beta$ burden and WMH**

Mediation analyses were conducted to assess whether A $\beta$  burden and WMH act as potential mediators of the relationship between age and cognition. Path models with a significant mediation effect are presented in Fig. 2. The path analysis revealed that A $\beta$  deposition fully mediates the relationship between age and episodic memory (see Fig. 2A). The bootstrap confidence interval for the indirect effect ( $a_1 \times b_1 = -0.023$ ) was entirely under zero (CI1: -0.051, -0.008), indicating that the indirect effect of age on episodic memory performance through A $\beta$  burden was significant. Both A $\beta$  and WMH pathologies mediated the effect of age on working memory and attention (see Fig. 2B and 2D). The confidence intervals for the indirect mediation effects of age on working memory through A $\beta$  ( $a_1 \times b_1 = -0.017$ ) and WMH ( $a_2 \times b_2 = -0.020$ ) did not contain zero [(CI1: -0.038, -0.005), (CI2: -0.035, -0.010)] and were thus significant. Similarly, the mediation effects on attention were significant for A $\beta$  [( $a_1 \times b_1 = -0.015$ ), (CI1: -0.040, -0.001)] and WMH [( $a_2 \times b_2 = -0.015$ ), (CI2: -0.029, -0.005)]. However, while A $\beta$  burden and WMH together fully mediated the influence of age on working memory, the mediation effect was only partial for attention. The indirect mediation effect of age through WMH was significant for executive functions [( $a_2 \times b_2 = -0.020$ ); (CI2: -0.04, -0.005)] and for language [( $a_2 \times b_2 = -0.023$ ), (CI2: -0.041,

-0.010)]; complete mediation by WMH was observed in both cognitive domains (see Fig. 2C and 2E). In contrast, there was no significant mediation effect by either biomarker for processing speed or visuospatial abilities.

## Discussion

One of the main findings of this study, as demonstrated through mediation modelling, is that age-dependent differences in episodic memory, working memory, executive functions and language were explained either fully or partially – as is the case for attention – by the presence of brain pathologies associated with AD ( $A\beta$  burden) and cerebrovascular disease (WMH). Changes in other domains such as processing speed and visuospatial skills, however, were explained only by age and/or sex. These results are important because they suggest that the extent of age-dependent changes in specific domains in healthy older individuals is related to the extent of underlying brain pathology. Another significant finding was that  $A\beta$  and WMH were found to contribute additively to decreased performance in working memory and language, while they were found to contribute synergistically to decreased performance in executive functions and attention. Evidence for the existence of a synergistic interaction between both brain pathologies on functions dependent upon frontal-subcortical circuitry contributes in attaining a clearer understanding of the specific role of brain pathology in cognitive aging.

It must be pointed out that episodic memory stood out as the only cognitive domain to be explained solely by  $A\beta$  deposition, and that  $A\beta$  single-handedly predicted episodic memory performance in our study. This distinctive contribution of  $A\beta$  burden to episodic memory is in agreement with a meta-analysis showing that AD pathology has closer and more robust associations with episodic memory decline than any other cognitive domains in healthy older adults (Hedden et al., 2013). It is noteworthy that  $A\beta$ -dependent memory decline in healthy older adults, as in MCI participants, has been considered to be a signature of preclinical dementia (Pike et al., 2007; Sliwinski, Hofer, Hall, Buschke, & Lipton, 2003). It should also be noted, however, that episodic memory – as a hallmark of AD – has been more systematically investigated than other cognition domains, and this may introduce a bias. Hence, associations between  $A\beta$  and other cognitive skills may have been overlooked in initial studies. In fact, a recent meta-analysis has

linked positive A $\beta$  status in cognitively intact older adults to poorer performance not only in episodic memory, but also in global cognitive functioning, language, visuospatial abilities, processing speed, working memory, attention and executive functions (Duke Han et al., 2017). In the current study, beyond its role in episodic memory performance, A $\beta$  burden also mediated age-related differences in working memory and attention, along with WMH. Moreover, A $\beta$  burden and WMH were negatively and synergistically associated with executive functions and attention, which rely to a significant extent on frontal lobe function (Tsuchida & Fellows, 2013). Although mixed findings have been reported previously, some researchers have suggested that specific components of executive functioning (especially switching and inhibition) (Doherty et al., 2015; Kantarci et al., 2012; Mielke et al., 2016) and working memory (Lim et al., 2012) are vulnerable to A $\beta$  deposition. Our findings are consistent with this view, especially considering that our composite measure of executive functions was composed primarily of tasks assessing switching and inhibition.

The role of WMH in driving age-related differences in working memory, executive functions and attention is also in accordance with previous work relating cerebrovascular pathology and cognition in normal older adults (Hedden et al., 2012; Moon et al., 2017; Murray et al., 2010; Papp et al., 2014). These particular cognitive functions are thought to be vulnerable to WMH because they depend on prefrontal and subcortical loops, which are more vulnerable to disruption by widespread microvascular lesions (Prins & Scheltens, 2015). Vascular cognitive impairment may also occur through cortical atrophy (Kloppenburg et al., 2012; Rizvi et al., 2018) or other less studied pathophysiological mechanisms, such as damage to the cholinergic neuronal system (Bocti et al., 2005; Richter et al., 2017; Roman & Kalara, 2006).

More surprisingly, adverse effects of age on language and semantic-related tasks were fully mediated by WMH severity. The current literature reviewing the impact of WMH on verbal abilities in normal aging remains scarce, as most studies have focused primarily on executive functions and processing speed. Lexical and semantic difficulties in AD and even mild cognitive impairment are well documented (Benoit et al., 2017; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Langlois, Joubert, Benoit, Dostie, & Rouleau, 2016) and have been associated with structural and functional alteration within regions of the semantic network (Barbeau et al., 2012; Joubert et al.,

2010; Pineault et al., 2018). There is some evidence for the role of white matter alterations in developmental language disorders such as dyslexia (Zhao, Thiebaut de Schotten, Altarelli, Dubois, & Ramus, 2016). The language-semantic network is complex and involves a wide range of interconnected brain regions, and it is possible that widespread axonal damage may compromise the connectivity of this network. A recent study with a cohort of healthy older participants showed that executive control required to access representations of stored lexical-semantic knowledge relied on the integrity of the arcuate fasciculus, a major language-related white matter pathway (Hoffman et al., 2017). Our results do not allow distinguishing between storage vs access difficulties in language-semantics, but the notion that the integrity of white matter pathways is necessary for executive components of language and efficient communication between distributed cortical regions forming the language-semantic network is an interesting avenue and deserves future investigation.

In agreement with previous studies in cognitively normal older adults and in individuals with MCI, there was no significant correlation between these two biomarkers when controlling for age, supporting the prevailing notion that A $\beta$  and vascular pathologies reflect distinct pathological pathways of independent aetiology (Haight et al., 2013; Hedden et al., 2012; Vemuri et al., 2015; Villeneuve & Jagust, 2015). Further, A $\beta$  and cerebrovascular pathologies also appear to occur independently in preclinical older adults (D. S. Knopman et al., 2013). In individuals with AD, however, those with high A $\beta$  deposition also tend to harbour greater WMH volume; hence, it has been hypothesized that WMH may impart a “second hit” to already existent AD pathology, thus precipitating the clinical expression of the disease (Provenzano et al., 2013). Consistent with this view, there is some evidence suggesting that AD may induce WMH through degenerative, non-vascular processes. Although the pathophysiological mechanisms of interaction between A $\beta$  and cerebrovascular burden remain elusive, several tentative explanations have been put forward. For instance, accumulation of tau protein in the cortex secondary to A $\beta$  deposition may promote WMH development (and axonal loss) directly via neuronal death and more indirectly by disrupting fast anterograde axonal transport mechanism (McAleese et al., 2015). WMH, in turn, are thought to potentiate the deleterious impact of AD pathology and accelerate neurodegeneration through various processes including oxidative stress, inflammation and

impaired cerebral perfusion (Iadecola, 2010). An alternative hypothesis is that vascular brain damage disrupts lymphatic drainage of vessels located in the periventricular tissue and prevent proper clearance of waste material such as A $\beta$  peptides (Ramirez et al., 2016; Weller, Djuanda, Yow, & Carare, 2009).

It could be reasonably contended that these mechanisms of interaction between AD and vascular pathways may not yet be detectable in asymptomatic individuals because they emerge later in the course of the disease. Challenging this proposition, however, recent work has provided evidence that A $\beta$  deposition and total WMH volume in healthy older adults have synergistic associations with grey matter neurometabolic alterations typically associated with AD, especially in the posterior cingulate and precuneus (Schreiner et al., 2018). Therefore, AD and cerebrovascular disease pathophysiology may yield mutually potentiating effects which, albeit subtle, are detectable even in the absence of objective cognitive impairment (i.e. in the hypothetical preclinical stage of dementia). Pertaining to cognitive effects of A $\beta$  deposition and WMH in normal older adults, our results advocate the existence of both additive and synergistic associations, depending on the cognitive domains. It is worth noting that the presence of synergy in several cognitive domains lends support to the notion that A $\beta$  and WMH interact at a physiological level through one or several of the aforementioned mechanisms. Thus, despite reflecting initially independent disease pathways, A $\beta$  and WMH pathologies appear to exert interactive effects on cognition in healthy older adults. This finding strongly suggests that AD and cerebrovascular disease pathways converge at some point in time in preclinical individuals, and that their interactive effects and co-occurrence are likely to increase with the disease progression.

In contrast with the results reported above, A $\beta$  burden and WMH did not significantly predict performance in processing speed and visuospatial abilities when age was accounted for in the regression models. Therefore, other factors or pathogenic mechanisms may be responsible for age-related differences in processing speed and visuospatial function. The lack of an association between biomarkers and processing speed, while not entirely unexpected regarding A $\beta$  burden, stands against a body of work suggesting that processing speed is particularly vulnerable to early white matter changes and cerebral small vessel disease (Gunning-Dixon & Raz, 2000; Prins et al., 2005; van den Heuvel et al., 2006; Wright et al., 2008). It could be that other



surrogates of cerebrovascular damage, such as vascular risk factors or brain infarcts, would be more readily responsible for slowed information processing with age than WMH (Benjamin et al., 2014; D. Knopman et al., 2001; Saczynski et al., 2009; Viswanathan et al., 2015). Alternatively, the failure to link higher WMH with reduced processing speed could also be attributable to relatively low WMH severity in our sample. Nonetheless, our findings are fairly in line with those of a recent meta-analysis in which progression of WMH was associated with decline in global cognitive functioning with markedly greater effects for attention and executive functions as opposed to memory and processing speed (Kloppenborg, Nederkoorn, Geerlings, & van den Berg, 2014).

On the whole, our results appear quite robust when compared to analogous cross-sectional studies of similar sample size on cognitively normal older adults. One likely explanation is that our carefully selected neuropsychological assessment included the most sensitive and relevant tests specific to each cognitive domain. For instance, we avoided neuropsychological tests with ceiling effects in healthy older adults (e.g. we chose the RAVTL instead of the CVLT for assessing verbal memory). Indeed, many studies have relied on a global cognitive composite score or a single measure of memory, and few studies have sought to assess the distinctive contribution of A $\beta$  and cerebrovascular pathologies across a wide range of cognitive domains. Another strength to the current study is that in addition to controlling for education in our analyses, we also recruited participants with different levels of education, thus avoiding the common pitfall of recruiting only highly educated participants. Education is often a source of bias because; 1) highly educated adults are more likely to volunteer in cognitive aging studies and; 2) higher education, which is a proxy of cognitive reserve, may mask associations between brain pathologies and cognition (Stern, 2012). The use of continuous measures of A $\beta$  burden and WMH is more statistically powerful and a better reflection of reality than dichotomous measures based on a threshold, which can be viewed as more arbitrary (Farrell et al., 2017).

A few limitations to this study should also be noted. First of all, the cross-sectional nature of the current results limits the scope of interpretation of our findings, as well as our sample size which is relatively modest when compared with some other cohorts. However, we compensated by recruiting participants from a wider spectrum of educational achievement and by using more sensitive neuropsychological tests. Visual rating of WMH severity may prove to be less sensitive

to early white matter changes in healthy individuals than automated volumetric assessment of WMH because of potential floor or ceiling effects and does not as readily lend itself to regional characterization.

### **Conclusions**

Altogether, our results demonstrate that age-related changes in multiple components of cognitive functioning are driven by specific neuropathological biomarkers of dementia in healthy older adults. Furthermore, we argue that pathological aging is a multifaceted and insidious process occurring over a continuum of severity rather than a discrete entity. In particular, the present study demonstrates that A $\beta$  and cerebrovascular pathologies can yield synergistic effects on cognition, especially for functions that rely on frontal-subcortical circuits (i.e., executive functions and attention). Although many have speculated on the existence of superadditive cognitive effects of A $\beta$  and WMH in healthy older adults, this notion had never, to our knowledge, received tangible empirical support before this study. Most research effort in that direction has failed to find a significant interaction between A $\beta$  and WMH on cognition, thus pointing towards additive effects (Gordon et al., 2015; Lo et al., 2012; Marchant et al., 2012; Vemuri et al., 2015). While it is difficult to pinpoint why our findings differ from those of previous work in this regard, this could be partly imputable to important discrepancies in cognitive assessment, such as reliance on a single composite measure or rating scale in some studies. In another study on this matter, a trend was noticed for worse cognition in healthy older adults harboring significant levels of both AD and cerebrovascular pathologies as compared to other groups, although there was no significant interaction effect (Marchant et al., 2012). Most importantly, our primary finding that brain pathology mediates age-related differences in cognitive performance of older adults has significant implications for future research on cognitive aging and may serve as a leverage for the development of interventions to mitigate cognitive decline associated with aging in individuals without objective cognitive deficits. In light of the current study findings, what truly remains a challenge is to define cognitive aging in the absence of significant brain pathology associated with AD and cerebrovascular disease.

### **Acknowledgments**

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (MOP123376) and the Institute of Aging (IA0120269). SJ was supported by a Chercheur boursier senior award from the Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQ-S). PSD was supported by a doctoral award from the FRQ-S.

### **Author Contributions**

P.S.D., S.J., C.B., and H.C. were responsible for conception and design of the study. P.S.D., S.J., M.J., M.M.L. and G.T.V. contributed to acquisition and statistical analysis of data, and J.N., H.C., and C.B. were responsible for MRI/PET preprocessing and interpretation. P.S.D. and S.J. contributed to drafting the manuscript and P.S.D. was responsible for drafting the figures. All authors reviewed the manuscript and approved the final version of the manuscript.

### **Potential Conflicts of Interest**

We have no conflicts of interest to disclose.

## References

- Baker, J. E., Lim, Y. Y., Pietrzak, R. H., Hassenstab, J., Snyder, P. J., Masters, C. L., & Maruff, P. (2017). Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid-beta: A meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*, 6, 108-121. doi:10.1016/j.dadm.2016.09.002
- Barbeau, E. J., Didic, M., Joubert, S., Guedj, E., Koric, L., Felician, O., . . . Ceccaldi, M. (2012). Extent and neural basis of semantic memory impairment in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 28(4), 823-837. doi:10.3233/JAD-2011-110989
- Benjamin, P., Lawrence, A. J., Lambert, C., Patel, B., Chung, A. W., MacKinnon, A. D., . . . Markus, H. S. (2014). Strategic lacunes and their relationship to cognitive impairment in cerebral small vessel disease. *Neuroimage Clin*, 4, 828-837. doi:10.1016/j.nicl.2014.05.009
- Benoit, S., Rouleau, I., Langlois, R., Dostie, V., Kergoat, M. J., & Joubert, S. (2017). The impact of time and repeated exposure on famous person knowledge in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 31(7), 697-707. doi:10.1037/neu0000387
- Bocti, C., Swartz, R. H., Gao, F. Q., Sahlas, D. J., Behl, P., & Black, S. E. (2005). A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke*, 36(10), 2126-2131. doi:10.1161/01.STR.0000183615.07936.b6
- Burns, J. M., Church, J. A., Johnson, D. K., Xiong, C., Marcus, D., Fotenos, A. F., . . . Buckner, R. L. (2005). White matter lesions are prevalent but differentially related with cognition in aging and early Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 62(12), 1870-1876. doi:10.1001/archneur.62.12.1870
- Carson, N., Leach, L., & Murphy, K. J. (2018). A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33(2), 379-388. doi:10.1002/gps.4756
- Chen, X., Li, M., Wang, S., Zhu, H., Xiong, Y., & Liu, X. (2014). Pittsburgh compound B retention and progression of cognitive status--a meta-analysis. *Eur J Neurol*, 21(8), 1060-1067. doi:10.1111/ene.12398

- Clement, F., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 14(2), 222-232. doi:10.1017/S1355617708080260
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- de Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L. M., Heijboer, R., . . . Breteler, M. M. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(1), 9-14. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11118240>
- Doherty, B. M., Schultz, S. A., Oh, J. M., Kosciuk, R. L., Dowling, N. M., Barnhart, T. E., . . . Okonkwo, O. C. (2015). Amyloid burden, cortical thickness, and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Alzheimers Dement (Amst)*, 1(2), 160-169. doi:10.1016/j.dadm.2015.01.003
- Doraiswamy, P. M., Sperling, R. A., Coleman, R. E., Johnson, K. A., Reiman, E. M., Davis, M. D., . . . Group, A. A. S. (2012). Amyloid-beta assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology*, 79(16), 1636-1644. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661f74
- Duke Han, S., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., & Nation, D. A. (2017). Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*, 27(4), 305-325. doi:10.1007/s11065-017-9345-5
- Farrell, M. E., Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., Wig, G., Bischof, G. N., Rieck, J. R., . . . Park, D. C. (2017). Association of Longitudinal Cognitive Decline With Amyloid Burden in Middle-aged and Older Adults: Evidence for a Dose-Response Relationship. *JAMA Neurol*, 74(7), 830-838. doi:10.1001/jamaneurol.2017.0892
- Gauthier, S., Albert, M., Fox, N., Goedert, M., Kivipelto, M., Mestre-Ferrandiz, J., & Middleton, L. T. (2016). Why has therapy development for dementia failed in the last two decades? *Alzheimers Dement*, 12(1), 60-64. doi:10.1016/j.jalz.2015.12.003

- Gordon, B. A., Najmi, S., Hsu, P., Roe, C. M., Morris, J. C., & Benzinger, T. L. (2015). The effects of white matter hyperintensities and amyloid deposition on Alzheimer dementia. *Neuroimage Clin*, 8, 246-252. doi:10.1016/j.nicl.2015.04.017
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., . . . Anesthesia. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 42(9), 2672-2713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*, 14(2), 224-232. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10791862>
- Haight, T. J., Landau, S. M., Carmichael, O., Schwarz, C., DeCarli, C., Jagust, W. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). Dissociable effects of Alzheimer disease and white matter hyperintensities on brain metabolism. *JAMA Neurol*, 70(8), 1039-1045. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1878
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580), 353-356. doi:10.1126/science.1072994
- Hayes, A. F. (2013). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis : a regression-based approach*. New York: The Guilford Press.
- Hedden, T., Mormino, E. C., Amariglio, R. E., Younger, A. P., Schultz, A. P., Becker, J. A., . . . Rentz, D. M. (2012). Cognitive profile of amyloid burden and white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *J Neurosci*, 32(46), 16233-16242. doi:10.1523/JNEUROSCI.2462-12.2012
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80(14), 1341-1348. doi:10.1212/WNL.0b013e31828ab35d

- Hoffman, P., Cox, S. R., Dykiert, D., Munoz Maniega, S., Valdes Hernandez, M. C., Bastin, M. E., . . . Deary, I. J. (2017). Brain grey and white matter predictors of verbal ability traits in older age: The Lothian Birth Cohort 1936. *Neuroimage*, 156, 394-402. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.05.052
- Iadecola, C. (2010). The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol*, 120(3), 287-296. doi:10.1007/s00401-010-0718-6
- Iadecola, C. (2013). The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*, 80(4), 844-866. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.008
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Toussaint, P. J., Mateos-Perez, J. M., Evans, A. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun*, 7, 11934. doi:10.1038/ncomms11934
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., . . . Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 12(2), 207-216. doi:10.1016/S1474-4422(12)70291-0
- Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Knopman, D. S., Lowe, V., . . . Petersen, R. C. (2017). Age-specific and sex-specific prevalence of cerebral beta-amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals aged 50-95 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*, 16(6), 435-444. doi:10.1016/S1474-4422(17)30077-7
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., . . . Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924-1938. doi:10.1001/jama.2015.4668
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., . . . Kergoat, M. J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild

- cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48(4), 978-988. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.019
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E. J., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behav Neurol*, 19(1-2), 35-40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413914>
- Kantarci, K., Lowe, V., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Ivnik, R. J., . . . Jack, C. R., Jr. (2012). APOE modifies the association between Abeta load and cognition in cognitively normal older adults. *Neurology*, 78(4), 232-240. doi:10.1212/WNL.0b013e31824365ab
- Kloppenborg, R. P., Nederkoorn, P. J., Geerlings, M. I., & van den Berg, E. (2014). Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis. *Neurology*, 82(23), 2127-2138. doi:10.1212/WNL.0000000000000505
- Kloppenborg, R. P., Nederkoorn, P. J., Grool, A. M., Vincken, K. L., Mali, W. P., Vermeulen, M., . . . Group, S. S. (2012). Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: the SMART-MR study. *Neurology*, 79(20), 2029-2036. doi:10.1212/WNL.0b013e3182749f02
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Langstrom, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55(3), 306-319. doi:10.1002/ana.20009
- Knopman, D., Boland, L. L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., . . . Atherosclerosis Risk in Communities Study, I. (2001). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, 56(1), 42-48. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148234>
- Knopman, D. S., Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Vemuri, P., Lowe, V. J., . . . Petersen, R. C. (2013). Brain injury biomarkers are not dependent on beta-amyloid in normal elderly. *Ann Neurol*, 73(4), 472-480. doi:10.1002/ana.23816
- Langlois, R., Joubert, S., Benoit, S., Dostie, V., & Rouleau, I. (2016). Memory for Public Events in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: The Importance of Rehearsal. *J Alzheimers Dis*, 50(4), 1023-1033. doi:10.3233/JAD-150722



- Lim, Y. Y., Ellis, K. A., Pietrzak, R. H., Ames, D., Darby, D., Harrington, K., . . . Group, A. R. (2012). Stronger effect of amyloid load than APOE genotype on cognitive decline in healthy older adults. *Neurology*, 79(16), 1645-1652. doi:10.1212/WNL.0b013e31826e9ae6
- Lo, R. Y., Jagust, W. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). Vascular burden and Alzheimer disease pathologic progression. *Neurology*, 79(13), 1349-1355. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c1b9d
- Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., Mecocci, P., & Kivipelto, M. (2010). Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*, 9(7), 702-716. doi:10.1016/S1474-4422(10)70119-8
- Marchant, N. L., Reed, B. R., DeCarli, C. S., Madison, C. M., Weiner, M. W., Chui, H. C., & Jagust, W. J. (2012). Cerebrovascular disease, beta-amyloid, and cognition in aging. *Neurobiol Aging*, 33(5), 1006 e1025-1036. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.001
- McAleese, K. E., Firbank, M., Dey, M., Colloby, S. J., Walker, L., Johnson, M., . . . Attems, J. (2015). Cortical tau load is associated with white matter hyperintensities. *Acta Neuropathol Commun*, 3, 60. doi:10.1186/s40478-015-0240-0
- Mielke, M. M., Machulda, M. M., Hagen, C. E., Christianson, T. J., Roberts, R. O., Knopman, D. S., . . . Petersen, R. C. (2016). Influence of amyloid and APOE on cognitive performance in a late middle-aged cohort. *Alzheimers Dement*, 12(3), 281-291. doi:10.1016/j.jalz.2015.09.010
- Mintun, M. A., Larossa, G. N., Sheline, Y. I., Dence, C. S., Lee, S. Y., Mach, R. H., . . . Morris, J. C. (2006). [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 67(3), 446-452. doi:10.1212/01.wnl.0000228230.26044.a4
- Moon, S. Y., de Souto Barreto, P., Chupin, M., Mangin, J. F., Bouyahia, A., Fillon, L., . . . group, M. D. (2017). Associations between white matter hyperintensities and cognitive decline over three years in non-dementia older adults with memory complaints. *J Neurol Sci*, 379, 266-270. doi:10.1016/j.jns.2017.06.031

- Mortamais, M., Artero, S., & Ritchie, K. (2014). White matter hyperintensities as early and independent predictors of Alzheimer's disease risk. *J Alzheimers Dis*, 42 Suppl 4, S393-400. doi:10.3233/JAD-141473
- Murray, M. E., Senjem, M. L., Petersen, R. C., Hollman, J. H., Preboske, G. M., Weigand, S. D., . . . Jack, C. R., Jr. (2010). Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol*, 67(11), 1379-1385. doi:10.1001/archneurol.2010.280
- Musiek, E. S., & Holtzman, D. M. (2015). Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nat Neurosci*, 18(6), 800-806. doi:10.1038/nn.4018
- Papp, K. V., Kaplan, R. F., Springate, B., Moscufo, N., Wakefield, D. B., Guttmann, C. R., & Wolfson, L. (2014). Processing speed in normal aging: effects of white matter hyperintensities and hippocampal volume loss. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 21(2), 197-213. doi:10.1080/13825585.2013.795513
- Pike, K. E., Savage, G., Villemagne, V. L., Ng, S., Moss, S. A., Maruff, P., . . . Rowe, C. C. (2007). Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2837-2844. doi:10.1093/brain/awm238
- Pineault, J., Jolicoeur, P., Grimault, S., Bermudez, P., Brambati, S. M., Lacombe, J., . . . Joubert, S. (2018). Functional changes in the cortical semantic network in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 32(4), 417-435. doi:10.1037/neu0000466
- Prins, N. D., & Scheltens, P. (2015). White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*, 11(3), 157-165. doi:10.1038/nrneurol.2015.10
- Prins, N. D., van Dijk, E. J., den Heijer, T., Vermeer, S. E., Jolles, J., Koudstaal, P. J., . . . Breteler, M. M. (2005). Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*, 128(Pt 9), 2034-2041. doi:10.1093/brain/awh553
- Provenzano, F. A., Muraskin, J., Tosto, G., Narkhede, A., Wasserman, B. T., Griffith, E. Y., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). White matter hyperintensities and cerebral

- amyloidosis: necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? *JAMA Neurol*, 70(4), 455-461. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1321
- Ramirez, J., Berezuk, C., McNeely, A. A., Gao, F., McLaurin, J., & Black, S. E. (2016). Imaging the Perivascular Space as a Potential Biomarker of Neurovascular and Neurodegenerative Diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 36(2), 289-299. doi:10.1007/s10571-016-0343-6
- Richter, N., Michel, A., Onur, O. A., Kracht, L., Dietlein, M., Tittgemeyer, M., . . . Kukolja, J. (2017). White matter lesions and the cholinergic deficit in aging and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 53, 27-35. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.012
- Rizvi, B., Narkhede, A., Last, B. S., Budge, M., Tosto, G., Manly, J. J., . . . Brickman, A. M. (2018). The effect of white matter hyperintensities on cognition is mediated by cortical atrophy. *Neurobiol Aging*, 64, 25-32. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.006
- Roman, G. C., & Kalaria, R. N. (2006). Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging*, 27(12), 1769-1785. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.004
- Saczynski, J. S., Sigurdsson, S., Jonsdottir, M. K., Eiriksdottir, G., Jonsson, P. V., Garcia, M. E., . . . Launer, L. J. (2009). Cerebral infarcts and cognitive performance: importance of location and number of infarcts. *Stroke*, 40(3), 677-682. doi:10.1161/STROKEAHA.108.530212
- Schreiner, S. J., Kirchner, T., Narkhede, A., Wyss, M., Van Bergen, J. M. G., Steininger, S. C., . . . Unschuld, P. G. (2018). Brain amyloid burden and cerebrovascular disease are synergistically associated with neurometabolism in cognitively unimpaired older adults. *Neurobiol Aging*, 63, 152-161. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.004
- Sliwinski, M. J., Hofer, S. M., Hall, C., Buschke, H., & Lipton, R. B. (2003). Modeling memory decline in older adults: the importance of preclinical dementia, attrition, and chronological age. *Psychol Aging*, 18(4), 658-671. doi:10.1037/0882-7974.18.4.658
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 11(11), 1006-1012. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6

- Tsuchida, A., & Fellows, L. K. (2013). Are core component processes of executive function dissociable within the frontal lobes? Evidence from humans with focal prefrontal damage. *Cortex*, 49(7), 1790-1800. doi:10.1016/j.cortex.2012.10.014
- van den Heuvel, D. M., ten Dam, V. H., de Craen, A. J., Admiraal-Behloul, F., Olofsen, H., Bollen, E. L., . . . van Buchem, M. A. (2006). Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(2), 149-153. doi:10.1136/jnnp.2005.070193
- van der Linden, M., Wijns, C., von Frenkell, R., Coyette, G., & Seron, X. (1989). Un questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (QAM). *Bruxelles : Editest*.
- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Preboske, G. M., Kantarci, K., . . . Jack, C. R., Jr. (2015). Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*, 138(Pt 3), 761-771. doi:10.1093/brain/awu393
- Villemagne, V. L., Pike, K. E., Chetelat, G., Ellis, K. A., Mulligan, R. S., Bourgeat, P., . . . Rowe, C. C. (2011). Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 69(1), 181-192. doi:10.1002/ana.22248
- Villeneuve, S., & Jagust, W. J. (2015). Imaging Vascular Disease and Amyloid in the Aging Brain: Implications for Treatment. *J Prev Alzheimers Dis*, 2(1), 64-70. doi:10.14283/jpad.2015.47
- Viswanathan, A., Macklin, E. A., Betensky, R., Hyman, B., Smith, E. E., & Blacker, D. (2015). The Influence of Vascular Risk Factors and Stroke on Cognition in Late Life: Analysis of the NACC Cohort. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 29(4), 287-293. doi:10.1097/WAD.0000000000000080
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjogren, M., . . . European Task Force on Age-Related White Matter, C. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 32(6), 1318-1322. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387493>

- Weller, R. O., Djuanda, E., Yow, H. Y., & Carare, R. O. (2009). Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol*, 117(1), 1-14. doi:10.1007/s00401-008-0457-0
- Wright, C. B., Festa, J. R., Paik, M. C., Schmiedigen, A., Brown, T. R., Yoshita, M., . . . Stern, Y. (2008). White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*, 39(3), 800-805. doi:10.1161/STROKEAHA.107.484147
- Zekry, D., Duyckaerts, C., Moulia, R., Belmin, J., Geoffre, C., Herrmann, F., & Hauw, J. J. (2002). Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol*, 103(5), 481-487. doi:10.1007/s00401-001-0493-5
- Zhao, J., Thiebaut de Schotten, M., Altarelli, I., Dubois, J., & Ramus, F. (2016). Altered hemispheric lateralization of white matter pathways in developmental dyslexia: Evidence from spherical deconvolution tractography. *Cortex*, 76, 51-62. doi:10.1016/j.cortex.2015.12.004

**Table 1. Characteristics of participants**

77F/27M		<b>Range</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Median (interquartile range)</b>
	Age (years)	65.00-92.92	73.31 (6.17)	72.67 (9.48)
	Education (years)	9-24	13.72 (3.27)	13.00 (5.00)
	MoCA	23-30	27.32 (1.95)	27.50 (3.00)
	A $\beta$ burden (SUVR)	1.04-2.03	1.24 (0.17)	1.19 (0.11)
	WMH (ARWMC)	0-18	3.17 (3.70)	2.00 (6.00)

**Table 2. Stepwise regression models by cognitive domain**

	<b>Significant Predictors</b>	<b>Std. <math>\beta</math> (p-value)</b>	<b>F (p-value)</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Episodic Memory</b>				
	A $\beta$ burden	-0.409 (<0.001)	20.513 (<0.001)	0.167
<b>Working Memory</b>				
	WMH	-0.323 (<0.001)	11.870 (<0.001)	0.132
	A $\beta$ burden	-0.316 (0.001)		0.224
	Sex	0.196 (0.025)		0.263
<b>Executive Functions</b>				
a (without education)	WMH	-0.339 (<0.001)	13.565 (<0.001)	0.143
	A $\beta$ burden	-0.275 (0.003)		0.217
b (with education)	WMH	-0.287 (0.003)	14.515 (<0.001)	0.143
	Education	0.341 (<0.001)		0.257
	Age	-0.253 (0.007)		0.310
<b>Attention</b>				
a (without education)	A $\beta$ burden	-0.381 (<0.001)	16.458 (<0.001)	0.158
	WMH	-0.309 (0.001)		0.253
b (with education)	Age	-0.209 (0.039)	11.002 (<0.001)	0.159
	A $\beta$ burden	-0.276 (0.004)		0.233
	WMH	-0.244 (0.010)		0.280
	Education	0.195 (0.026)		0.317
<b>Language</b>				
a (without education)	WMH	-0.385 (<0.001)	12.425 (<0.001)	0.160
	A $\beta$ burden	-0.195 (0.032)		0.197
b (with education)	WMH	-0.413 (<0.001)	16.797 (<0.001)	0.160
	Education	0.300 (0.001)		0.250
<b>Processing Speed</b>				
	Age	-0.538 (<0.001)	41.578 (<0.001)	0.290
<b>Visuospatial Abilities</b>				
a (without education)	Sex	0.325 (<0.001)	13.304 (<0.001)	0.112
	Age	-0.311 (0.001)		0.209
b (with education)	Sex	0.272 (0.003)	11.834 (<0.001)	0.112
	Age	-0.320 (<0.001)		0.209
	Education	0.238 (0.008)		0.262

*Note.* Outcomes (cognitive domains) are identified in the first column of the table. Predictors included in the final model are listed in order of their additive contribution in the stepwise regression model. Results of the stepwise regressions are shown without education (a) and with education (b) separately when inclusion of education as a potential predictor influenced the final model. R<sup>2</sup>\*100 represents the cumulative % of variance explained by each predictor.

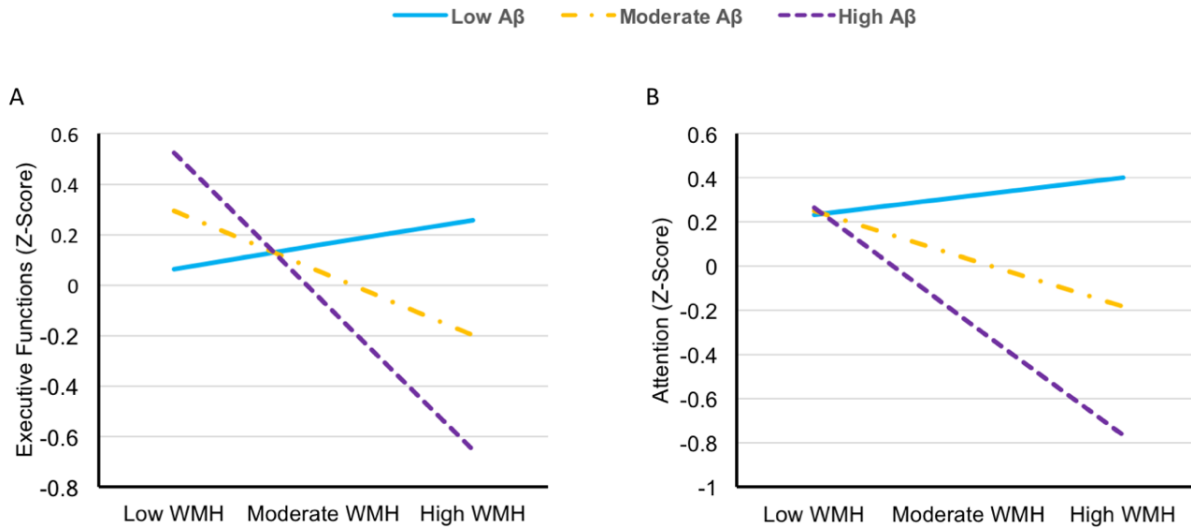
**Table 3. Moderation models by cognitive domain**

		<b>Coeff.</b>	<b>SE</b>	<b>t</b>	<b>p-value</b>
<b>Episodic Memory</b>	Intercept	0.541	1.309	0.413	0.680
	WMH (X)	-0.068	0.100	-0.678	0.500
	A $\beta$ burden (M)	-0.347	0.102	-3.400	0.001
	WMH x A $\beta$ burden (XM)	0.061	0.108	0.562	0.576
<b>Working Memory</b>	Intercept	-0.106	1.238	-0.086	0.932
	WMH (X)	-0.310	0.094	-3.281	0.001
	A $\beta$ burden (M)	-0.274	0.096	-2.843	0.005
	WMH x A $\beta$ burden (XM)	-0.056	0.102	-0.552	0.582
<b>Executive Functions</b>	Intercept	1.122	1.203	0.932	0.354
	WMH (X)	-0.268	0.086	-3.111	0.003
	A $\beta$ burden (M)	-0.125	0.106	-1.180	0.241
	WMH x A $\beta$ burden (XM)	-0.390	0.103	-3.786	0.000
<b>Attention</b>	Intercept	1.460	1.050	1.391	0.168
	WMH (X)	-0.219	0.080	-2.732	0.008
	A $\beta$ burden (M)	-0.282	0.082	-3.443	0.001
	WMH x A $\beta$ burden (XM)	-0.298	0.088	-3.400	0.001
<b>Language</b>	Intercept	-0.068	1.227	-0.055	0.956
	WMH (X)	-0.345	0.094	-3.691	0.000
	A $\beta$ burden (M)	-0.140	0.096	-1.466	0.146
	WMH x A $\beta$ burden (XM)	-0.169	0.101	-1.663	0.010
<b>Processing Speed</b>	Intercept	5.645	1.204	4.690	0.000
	WMH (X)	-0.042	0.092	-0.455	0.650
	A $\beta$ burden (M)	-0.003	0.094	-0.033	0.974
	WMH x A $\beta$ burden (XM)	-0.167	0.099	-1.675	0.097
<b>Visuospatial Abilities</b>	Intercept	1.925	1.250	1.540	0.127
	WMH (X)	-0.075	0.095	-0.782	0.436
	A $\beta$ burden (M)	-0.081	0.097	-0.833	0.407
	WMH x A $\beta$ burden (XM)	-0.082	0.103	-0.790	0.432

*Note.* WMH, A $\beta$  burden and composite cognitive scores are expressed in standardized z-scores (derived from the sample's mean and SD). For simplicity, covariates (age, sex and education) are not shown in this table but were accounted for in all models. The interaction term for the moderation analysis (WMH x A $\beta$  burden) is shown in the fourth row for each model.

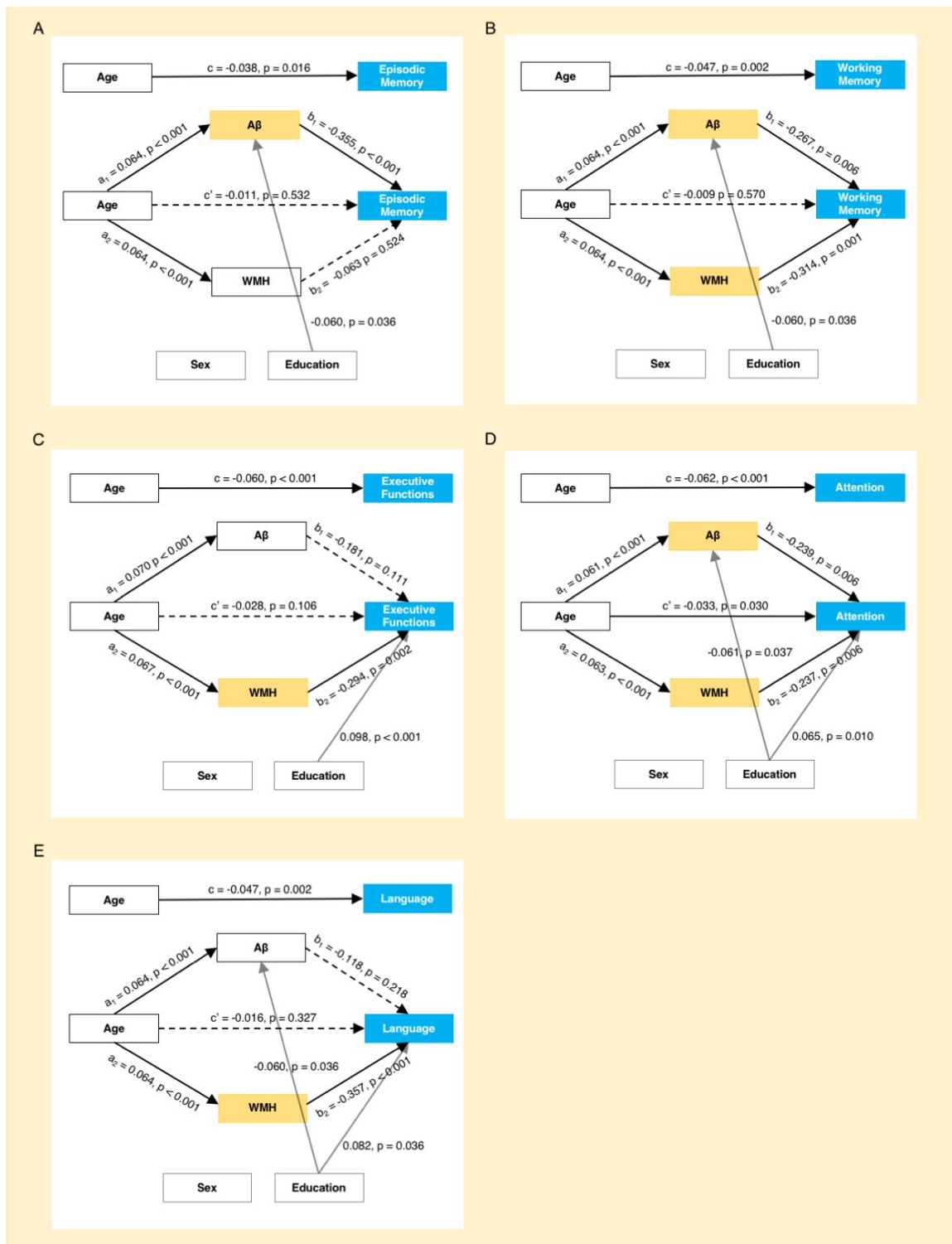


**Figure 1. Cognitive performance at low (-1 SD), moderate (0 SD) and high (1 SD) levels of A $\beta$  burden and WMH (adjusted for age, sex and education)**



**Legend (Fig. 1):** The regression slopes show WMH associations with executive functions (A) and attention (B) at three levels of A $\beta$  burden and WMH (-1.00 SD, 0.00 SD and 1.00 SD based on our sample's statistics). Differences of slopes illustrate the synergistic interaction between WMH and A $\beta$  over these cognitive domains. The moderated regression analyses were corrected for age, sex and education.

**Figure 2. Path models with a significant mediation effect of the biomarkers**



**Legend (Fig. 2):** A $\beta$ , WMH and cognitive composite scores are expressed in z-scores (SD units). Age and education are expressed in years. As such, path a is expressed in SD increment of A $\beta$  ( $a_1$ ) and WMH ( $a_2$ ) associated with an increment of one year of age, while path b is expressed in SD decrement of cognitive performance associated with an increment of one SD in A $\beta$  ( $b_1$ ) and WMH ( $b_2$ ). Path c (total effect) is expressed in SD decrement in performance associated with an increment of one year of age regardless of A $\beta$  and WMH. Significant mediators are highlighted by grey shading. Significant paths are designated by a solid line and non-significant paths by dashed lines. In all the pictured cognitive domains except for attention, the direct effect of age on cognition ( $c'$ ) was non-significant, indicating complete mediation. The mediation effect is only partial for attention. Sex and education were included as covariates in all mediation models. The reported mediations paths (i.e., a, b and  $c'$ ) are adjusted for these covariates. Significant paths between covariates and other variables derived from the mediation analysis are indicated by light lines while non-significant paths are not shown on the figure for simplicity.

**Supplemental Table S1. Neuropsychological assessment**

<b>Cognitive domain</b>	<b>Indices entered in the correlation matrix</b>
Episodic Memory	<b>Logical Memory (WMS-III) – Delayed Recall</b> <b>RAVLT – Delayed Recall</b> DMS-48 – 2 min. delay Rey Complex Figure Test – Delayed Recall
Working Memory	<b>Digit Span (WAIS-IV)</b> <b>Arithmetic (WAIS-IV)</b>
Executive Functions	<b>TMT (D-KEFS) – Switching</b> CWIT (D-KEFS) – Inhibition CWIT (D-KEFS) – Inhibition/Switching <b>WCST – Perseverative Responses</b>
Attention	<b>d2 Test of Attention – Concentration Performance</b> <b>CPT-II – Omissions</b> CPT-II – Commissions CPT-II – Hit RT CPT-II – Hit RT ISI Change
Language	Similarities (WAIS-IV) <b>Vocabulary (WAIS-IV)</b> <b>Information (WAIS-IV)</b> <b>Boston Naming Test – 30 items</b> <b>Semantic verbal fluency</b> <b>Letter verbal fluency</b>
Processing Speed	<b>Symbol Search (WAIS-IV)</b> <b>Coding (WAIS-IV)</b> <b>TMT (D-KEFS) – Motor Speed</b> CWIT (D-KEFS) – Color Naming CWIT (D-KEFS) – Word Reading
Visuospatial Abilities	<b>Block Design (WAIS-IV)</b> <b>Matrix Reasoning (WAIS-IV)</b> Visual Puzzles (WAIS-IV) Rey Complex Figure Test – Copy <b>JLO</b>

*Note.* Performance scores that were included in composite cognitive scores are highlighted in bold. CPT-II = Conners' Continuous Performance Test, Second Edition; CWIT = Color-Word Interference test; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; DMS-48 = Delayed Matching-to-Sample - 48 items; JLO = Judgement of Line Orientation; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; TMT = Trail-Making-Test; WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition; WCST = Wisconsin Card Learning Test; WMS-III = Wechsler Memory Scale, Third Edition.

**Supplemental Table S2. Correlation matrix across composite cognitive scores**

	<b>Episodic Memory</b>	<b>Working Memory</b>	<b>Executive Functions</b>	<b>Attention</b>	<b>Language</b>	<b>Processing Speed</b>	<b>Visuospatial Abilities</b>
<b>Episodic Memory</b>	1.00						
<b>Working Memory</b>	.343**	1.00					
<b>Executive Functions</b>	n.s.	.481**	1.00				
<b>Attention</b>	.276**	.365**	.538**	1.00			
<b>Language</b>	.301**	.517**	.552**	.459**	1.00		
<b>Processing Speed</b>	.301**	.375**	.480**	.465**	.450**	1.00	
<b>Visuospatial Abilities</b>	.245*	.515**	.549**	.320**	.500**	.453**	1.00

n.s.: not significant; \*p < 0. 05; \*\*p < 0.01

**Supplemental Table S3. Correlation matrix across performance scores**

	Episodic Memory		Working Memory		Executive Functions		Attention		Language					Processing Speed			Visuospatial Abilities		
	1. Logical Memory	2. RAVLT	3. Digit Span	4. Arithmetic	5. TMT - Switching	6. WCST - Pers. Responses	7. d2 - Conc. Performance	8. CPT-II - Omissions	9. Vocabulary	10. Information	11. Boston Naming Test	12. Semantic verbal fluency	13. Letter verbal fluency	14. Symbol Search	15. Coding	16. TMT - Motor Speed	17. Block Design	18. Matrix Reasoning	19. JLO
1	1.00																		
2	.31**	1.00																	
3	.31**	.21*	1.00																
4	.31**	n.s.	.50**	1.00															
5	.29**	n.s.	.38**	.50**	1.00														
6	.27**	n.s.	.24*	.24*	.38**	1.00													
7	.22*	n.s.	.33**	.37**	.44**	.33**	1.00												
8	.29**	n.s.	n.s.	n.s.	.41**	.30**	.32**	1.00											
9	n.s.	n.s.	.44**	.35**	.43**	.39**	.46**	.25**	1.00										
10	n.s.	n.s.	.36**	.46**	.29**	.30**	.34**	.24*	.49**	1.00									
11	n.s.	n.s.	.24*	.29**	.41**	.25*	.27**	.27**	.30**	.38**	1.00								
12	n.s.	.24*	.21*	.32**	.34**	.25*	.39**	n.s.	.41**	.34**	.46**	1.00							
13	n.s.	.26**	.36**	.27**	.38**	.25*	.26**	n.s.	.56**	.42**	.38**	.48**	1.00						
14	n.s.	.29**	.33**	.38**	.48**	.21*	.41**	.24*	.23*	.41**	.34**	.39**	.38**	1.00					
15	n.s.	.24*	.23*	.30**	.48**	.28**	.45**	.47**	n.s.	.34**	.33**	.35**	.29**	.62**	1.00				
16	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.30**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.21*	.36**	.40**	1.00			
17	n.s.	n.s.	.36**	.28**	.37**	.37**	.23*	.26**	n.s.	.35**	.23*	n.s.	n.s.	.37**	.42**	.31**	1.00		
18	n.s.	n.s.	.26**	.42**	.40**	.42**	.23*	.28*	.51**	.48**	.23*	.41**	.37**	.27**	.30**	n.s.	.33**	1.00	
19	n.s.	n.s.	.39**	.34**	.32**	n.s.	n.s.	n.s.	.20*	.35**	.26**	n.s.	n.s.	.26**	n.s.	.31**	.43**	.34**	1.00

n.s.: not significant; \*p < 0. 05; \*\*p < 0.01

*Note.* Table S3. displays the correlation coefficients between all performance scores included in the composites. Coefficients values are expressed in absolute terms to account for indices where a higher score reflects a poorer performance (i.e., WCST - Perseverative Responses; CPT-II – Omissions; TMT - Motor Speed).

**Supplemental Table S4. FDR-corrected probabilities (p-values)**

	Episodic Memory	Working Memory	Executive Functions	Attention	Language	Processing Speed	Visuospatial abilities
<b>Stepwise regressions (Std. <math>\beta</math>)</b>							
A $\beta$ burden							
a (without education)	0.000**	0.000**	0.005**	0.002**	0.045*	0.939	0.280
b (with education)	0.000**	0.000**	0.153	0.009**	0.153	0.939	0.590
WMH							
a (without education)	0.612	0.000**	0.000**	0.025*	0.000**	0.612	0.612
b (with education)	0.532	0.000**	0.007**	0.018*	0.000**	0.612	0.532
Age							
a (without education)	0.564	0.690	0.387	0.145	0.564	0.000**	0.004**
b (with education)	0.520	0.690	0.016*	<b>0.068</b>	0.153	0.000**	0.000**
Sex							
a (without education)	0.280	<b>0.088</b>	0.554	0.302	0.280	0.949	0.000**
b (with education)	0.242	<b>0.088</b>	0.949	0.156	0.837	0.949	0.021*
Education							
b (with education)	0.636	0.120	0.000	0.046*	0.004**	0.172	0.019*
<b>Moderations (WMH x A<math>\beta</math>)</b>	0.582	0.582	0.002**	0.004**	0.174	0.174	0.582
<b>Mediations (Indirect effect)</b>							
A $\beta$ burden	0.047*	<b>0.057</b>	0.223	<b>0.057</b>	0.342	0.848	0.561
WMH	0.576	0.025*	0.025*	0.040*	0.025*	0.576	0.576

\*p < 0.05; \*\*p < 0.01

*Note.* FDR-corrected P-values for multiple testing across the 7 cognitive domains were computed following the procedure of Benjamini & Hochberg (1995). P-values for the indirect (mediation) effects were generated using the Sobel test to allow for FDR testing (as bootstrapped confidence intervals were initially used to assess the significance of mediation effects). Initially significant values that are no longer significant after FDR correction ( $P \geq 0.05$ ) are highlighted in bold.

## **Chapitre III : Article 2**



## **Associations Between Early Biomarkers of Dementia, Cortical Thickness and Cognition in Healthy Older Adults**

Pénélope Sévigny Dupont, PhD candidate <sup>a, b</sup>, Christian Bocti, MD <sup>c, d</sup>, Shady Rahayel, PhD <sup>a, b</sup>, Maude Joannette, PhD candidate <sup>a, b</sup>, Marie Maxime Lavallée, PhD candidate <sup>a, b</sup>, Émilie Delage, PhD candidate <sup>a, b</sup>, Jim Nikelski, PhD <sup>e</sup>, Howard Chertkow, MD <sup>e, f</sup>, Sven Joubert, PhD <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Département de psychologie, Université de Montréal, <sup>b</sup>Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), <sup>c</sup>Université de Sherbrooke, Service de neurologie, Département of médecine, <sup>d</sup>Research Center on Aging and Memory Clinic, CIUSS Estrie-CHUS, <sup>e</sup>Lady Davis Institute for Medical Research, McGill University, <sup>f</sup>Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University

## Abstract

**Background:** Brain pathology associated with Alzheimer's disease (AD) such as beta-amyloid (A $\beta$ ) and white matter hyperintensities (WMH) are common in the healthy elderly and have been found to drive age-related cognitive changes. However, the mechanisms by which these biomarkers lead to morphological brain changes and cognitive decline remain poorly understood in healthy older adults without overt cognitive deficits.

**Objective:** This research sought to examine relationships between A $\beta$  burden, WMH, hippocampal volumes, cortical thickness and cognition in a sample of cognitively normal older individuals. A primary objective of this study was to assess whether age-related cognitive changes associated with brain pathologies (i.e., A $\beta$  and WMH) are driven by morphological differences (i.e., hippocampal volumes and cortical thickness).

**Methods:** All participants (n = 104) underwent an extensive neuropsychological assessment in conjunction with MRI and PiB-PET imaging. Severity of WMH was quantified using the ARWMC scale. Vertex-wise linear regression analyses controlling for age, sex and education were conducted to identify cortical thickness clusters with a significant correlation ( $P < 0.05$ ) to cognitive domains.

**Results:** Semantic memory was positively associated with cortical thickness in the left anterior temporal lobe (ATL). Conversely, language and visuospatial skills had negative associations with cortical thickness in the left lingual gyrus and the left cuneus, respectively. Furthermore, the deleterious influence of WMH on language skills was partially mediated by cortical thickness in the left lingual gyrus. Increased A $\beta$  burden and decreased right hippocampal volume contributed additively to poorer episodic memory performance. No interactions were found between morphological measures and brain pathologies on cognitive ability.

**Conclusions:** These results suggest that semantic memory decline and ATL atrophy can occur through a pathway that is distinct from AD-related pathology and that degradation of person-specific semantic memory may provide valuable information for the early detection of abnormal aging. Except for semantic memory, brain pathologies such as A $\beta$  burden and WMH appear to be

stronger predictors of age-related cognitive decline than brain atrophy in cognitively normal older adults.

**Keywords:** Cognitive aging; Alzheimer's disease; Neuroimaging; Cortical thickness

**Abbreviations:** A $\beta$  = beta-amyloid; AD = Alzheimer's disease; aMCI = amnesic mild cognitive impairment; ARWMC = Age-Related White Matter Changes; ATL = anterior temporal lobe; MCI = mild cognitive impairment; PET = positron emission tomography; PiB = Pittsburgh Compound B; SUVR = standard uptake value ratio; svPPA = semantic variant Primary Progressive Aphasia; WMH = white matter hyperintensities

## Introduction

The view that late-onset Alzheimer's disease (AD) progresses through a temporally ordered sequence of pathological changes first arose from the amyloid cascade hypothesis (Hardy & Higgins, 1992). The amyloid theory, which has dominated the field since its appearance, has emphasized the role of beta-amyloid (A $\beta$ ) deposition in the brain as the primary event in the aetiology of AD (Hardy & Allsop, 1991). As AD research unfolded over the past three decades, it became increasingly clear that the pathogenesis of late-onset AD is more complex than initially presumed, and likely involves a multitude of factors and partly distinct pathological trajectories (Jack et al., 2012; Jack, Wiste, Weigand, et al., 2013; Makin, 2018; Provenzano et al., 2013; Small & Duff, 2008). Notably, vascular dysregulation has been advanced as the initial pathological event triggering the progression of late-onset AD (Zlokovic, 2011). The vascular system may serve as a gateway to pathological brain changes because of its vulnerability to a variety of pathophysiological factors (Iturria-Medina et al., 2017). In particular, white matter hyperintensities (WMH) which are regarded as a marker of cerebrovascular disease are extremely common in otherwise healthy older adults (de Leeuw et al., 2001), are key drivers of cognitive aging (Gunning-Dixon & Raz, 2000; Kloppenborg, Nederkoorn, Geerlings, & van den Berg, 2014) and contribute to AD pathogenesis (Brickman et al., 2015; Gorelick et al., 2011; Grimmer et al., 2012).

Observational models propounding a sequential cascade that is initiated by A $\beta$  burden and culminate in neurodegeneration, albeit overly simplistic, remain a useful framework for understanding the early stages of AD and even cognitive aging (Jack, Knopman, et al., 2013; Jack, Knopman, et al., 2010; Jack et al., 1997). The temporality of AD progression suggests causal relationships between pathological events; hence, one could expect clinical symptoms to relate more closely to late events such as neurodegenerative biomarkers rather than earlier events (i.e., A $\beta$  accumulation and vascular changes). Supporting this idea are findings that grey matter atrophy, particularly in the hippocampus, correlates more strongly with cognitive performance and predicts AD progression more reliably than A $\beta$  burden (Jack et al., 2008; Jack, Wiste, et al., 2010; Wirth et al., 2013). Furthermore, some studies have demonstrated that the effects of A $\beta$  burden and white matter hyperintensities (WMH) on cognition are driven by cortical atrophy,

suggesting that some neurodegenerative changes occur downstream to A $\beta$  accumulation and cerebrovascular disease (Mattsson et al., 2015; Mormino et al., 2009; Rizvi et al., 2018; Villeneuve, Reed, Wirth, et al., 2014; Ye et al., 2015).

On the other hand, multifactorial modelling of clinical transitions over a 30-year period has shown that cognitive decline can be identified before neurodegenerative changes, thus implying that primary disease factors (i.e., A $\beta$  and vascular damage) may induce subtle cognitive decline through other pathophysiological processes (Iturria-Medina et al., 2016). It should be emphasized that since A $\beta$  burden is assumed to reach a plateau many years preceding the onset of clinical symptoms, subtle associations between A $\beta$  and cognitive decline might be more noticeable in older individuals in a preclinical stage of the disease than in AD patients (Jack, Wiste, Lesnick, et al., 2013). Therefore, researchers have shifted their focus from dementia patients to at-risk individuals without objective cognitive impairment to gain a more accurate view of the earliest pathological changes that may give rise to dementia.

The mechanisms through which primary biomarkers lead to noticeable brain changes and cognitive decline remain poorly understood, especially in healthy older adults without overt cognitive deficits. It is possible that brain pathologies arising from distinct pathways interact with one another, precipitating brain degeneration and the onset of clinical symptoms (Iadecola, 2010; Provenzano et al., 2013). For example, vascular risk factors and A $\beta$  have been shown to have interactive deleterious effects on cortical thickness in cognitively normal to mildly impaired older adults, particularly in posterior parietal regions that are known to be vulnerable to AD (Villeneuve, Reed, Madison, et al., 2014). In a longitudinal study, cognitively normal individuals harboring high A $\beta$  levels were more likely to show signs of neurodegeneration than those with low A $\beta$  levels and these two biomarkers were shown to exert synergistic effects on cognitive decline (Mormino et al., 2014). Similarly, the co-occurrence of A $\beta$  and neurodegeneration in cognitively normal older adults has been associated with an increased risk of conversion to mild cognitive impairment (MCI) over a 15-month follow-up as compared with individuals with elevated A $\beta$  levels without neurodegeneration (Knopman et al., 2012).

In previous work, we demonstrated that A $\beta$  deposition and WMH are important mediators of age-related cognitive changes in cognitively normal older adults and that their deleterious effects are synergistic for some cognitive domains such as executive functions and attention (Dupont et al., 2020). In an attempt to shed light on pathological mechanisms occurring in the cognitively normal elderly, we sought to explore the associations between cortical thickness (as measured with a whole-brain vertex-based technique), hippocampal volumes, A $\beta$  burden, WMH and cognition in a cohort of healthy older individuals. In the current study, we aimed to assess whether age-related cognitive changes associated with A $\beta$  and WMH are driven by neurodegeneration in specific brain regions (i.e., hippocampal volumes and cortical thickness) and whether these markers of neurodegeneration and primary biomarkers (A $\beta$  and WMH) have interactive effects on cognition.

## **Methods**

### **Participants**

One hundred four cognitively normal adults aged 65 years and older were included in this cross-sectional study (77 women; 27 men). Participants were recruited from a pool of healthy elderly volunteers at the Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM) and through advertising. Participants underwent neuropsychological assessment, structural MRI and a PiB-PET scan. Participants were deemed cognitively normal if they fulfilled the following criteria: a) no significant subjective memory complaint; b) a Montreal Cognitive Assessment (MoCA)  $\geq 23$ , which has been proposed as an optimal cut-off score to differentiate healthy aging from MCI (Carson, Leach, & Murphy, 2018); and c) to perform  $> -1.5SD$  below the mean of the normative sample on the Logical Memory subtest and the Delayed Matching-to-Samples 48 items. Participants had to be free of any health condition known to impair cognition such as neurological disorders, untreated mental health disorders, substance abuse and medical conditions affecting cognition. Participants had to score  $< 11/30$  on the GDS. Participants were also excluded if they had a history of moderate to severe traumatic brain injury or underwent general anesthesia in the last six months preceding their participation. All participants provided written informed consent prior to study enrollment. This study protocol was reviewed and

approved by the research ethics boards of the CRIUGM and the Montreal Neurological Institute and Hospital (MNIH).

### **Measures of cognition**

Participants were submitted to a comprehensive neuropsychological assessment encompassing a broad range of cognitive abilities. The neuropsychological subtests and statistical procedures employed for calculating composite measures of episodic memory, working memory, attention, executive functions, language, processing speed and visuospatial abilities are thoroughly described in a previous work by our team with the same cohort of cognitively normal individuals (Dupont et al., 2020). In this study, we demonstrated that working memory, attention and executive functions shared similar associations with amyloid burden and WMH, suggesting that these cognitive domains represent closely related constructs. In order to limit the number of statistical comparisons and the ensuing risk of false positive findings in the present study, the composites of working memory, attention and executive functions (expressed in standardized z-scores) were averaged together to produce a single composite measure of executive functions. Moreover, the inclusion of working memory and attention as components of executive functioning is a common and theoretically validated approach (McCabe, Roediger, McDaniel, Balota, & Hambrick, 2010). This conceptualization is further supported by converging evidence from different neuroimaging techniques showing that attentional control, planning and set-shifting rely primarily on the frontal lobes (Jurado & Rosselli, 2007; Stuss & Alexander, 2000). Semantic memory was measured with a task assessing semantic knowledge of famous people, which has been shown to be especially sensitive to semantic deficits in early AD and preclinical AD (Dopkins, Kovner, Rich, & Brandt, 1997; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Greene & Hodges, 1996; Joubert et al., 2010; Thompson, Graham, Patterson, Sahakian, & Hodges, 2002). This particular test was designed specifically for assessing semantic knowledge as part of neuropsychological testing. The composite measure of semantic memory was derived from the sum of scores for a picture naming subtask (i.e., naming faces of famous persons upon presentation of photographs) and a forced-choice semantic knowledge task (i.e., facilitated recall of semantic facts about famous persons based on yes-no questions).

As a means of comparison across cognitive domains, all composite measures were converted into z-scores according to our sample's mean and SD. Skewness and kurtosis coefficients for the cognitive composite scores were within the accepted ranges (Kim, 2013), indicating that cognitive variables followed a normal distribution. Neuropsychological tests utilized to build our composite cognitive measures are listed in Table 1. Criteria used for the selection of cognitive tasks and performance scores can be found in the Methods section and Supplemental Tables S1, S2 and S3 of our previous paper (Dupont et al., 2020).

## **Brain Imaging**

### ***PET acquisition and processing***

PET imaging was performed at the McConnell Brain Imaging Centre on a Siemens/CTI ECAT HR+ scanner in 3D imaging mode with <sup>11</sup>C- PiB, which is the most widely validated and used radiotracer for imaging A $\beta$  pathology. PiB-PET images were acquired over a period of 40 minutes with 7 dynamic frames (6 $\times$ 300 s, 1 $\times$ 600 s) comprised of 63 axial slices using a 128 $\times$ 128 matrix (voxel dimensions: x,y = 2.059 mm, z = 2.425 mm). In order to minimize in-scanner time, scanning was started 50 minutes following bolus injection of <sup>11</sup>C- PiB. Global standard uptake value ratio (SUVR) values were calculated by normalizing gray matter PiB uptake (region-weighted average) to cerebellar gray matter counts. The cerebellar cortex was used as a reference region because it has no specific binding to <sup>11</sup>C- PiB (Klunk et al., 2004).

### ***MRI acquisition***

All participants were imaged on a 3T Siemens Trio MRI at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal. High resolution anatomical images were acquired using an optimized MPAGE protocol (TR = 2.3 s, TE = 2.94 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9°, FOV = 256 $\times$ 240, voxel size = 1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1.2 mm). PiB PET images for each subject were co-registered to the corresponding MPAGE images. In addition to this sequence, an Axial Proton Density (PD)/T2 weighted protocol (TR = 3000 ms, TE = 12 ms and 99 ms, FOV = 240 mm, matrix = 228 $\times$ 256, 48 slices, slice thickness = 3 mm) and a FLAIR protocol (TR = 9000 ms, TE = 105 ms, T1 = 2500 ms, FOV = 220 mm, matrix = 256 $\times$ 256, slice thickness = 4 mm) were conducted for quantification of WMH.



### ***Cortical thickness and hippocampal volume processing***

Cortical reconstruction and volumetric segmentation were performed with FreeSurfer (version 6.0). A number of processing steps were applied beforehand, including motion correction, automated Talairach transformation, skull-stripping based on a hybrid approach combining watershed algorithms and deformable surface models, segmentation of white matter and deep gray matter structures, normalization of intensity and tessellation of gray matter/white matter boundaries. Deformation procedures using both intensity and continuity information were performed. Cortical thickness was calculated at each vertex as the shortest distance from the gray matter/white matter boundary to the gray matter/cerebrospinal fluid boundary on the tessellated surface. Semiautomatic segmentation of the hippocampus was performed with the hippocampal subfield module available in FreeSurfer 6.0 (Iglesias et al., 2015). This algorithm allowed the extraction of volumetric measures of the whole hippocampus for each hemisphere. Hippocampal volume ratios were then calculated by adjusting for head size using the following equation:  $[(\text{hippocampus volume}/\text{intracranial volume}) \times 100]$ .

### ***Quantification of WMH***

WMH severity was assessed by a trained neurologist (C.B.) using the Age-Related White Matter Changes (ARWMC) scale (Wahlund et al., 2001). The ARWMC is a semiquantitative visual rating tool using a four-point scale over frontal, parieto-occipital, temporal and infratentorial areas (0 = no lesion; 1 = focal lesion(s); 2 = beginning confluence of lesions; 3 = diffuse involvement of the entire region) and the basal ganglia (0 = no lesion; 1 = 1 focal lesion ( $\geq 5$  mm); 2 =  $>1$  focal lesion; 3 = confluent lesions). WMH ratings were performed for the right and left hemispheres separately. A global measure of brain WMH ranging from 0 to 30 was obtained by adding up the five regional scores from both hemispheres and was treated as a continuous variable.

### ***Statistical Analysis***

#### ***Cortical thickness maps***

We performed vertex-wise regression analyses of A $\beta$  burden, WMH and cognitive domains on cortical thickness using general linear modelling in the Query, Design, Estimate, Contrast

(QDEC) application of the FreeSurfer distribution. Each model was adjusted for age, sex and education. The QDEC interface generated three-dimensional statistical cortical maps showing significant clusters between cortical thickness and the selected variables of interest for each hemisphere separately. Individual cortical thickness maps were smoothed with a Gaussian kernel of 10 mm FWHM. These statistical cortical maps were corrected for multiple comparisons using a Monte Carlo Null-Z simulation approach at a threshold of 1.3 ( $P < 0.05$ ). Mean cortical thickness values in significant clusters were extracted from QDEC to be used in subsequent analyses.

### ***Correlations and multiple regressions***

Partial correlation analyses adjusted for age, sex and education were performed to explore associations between A $\beta$  burden, WMH, hippocampal volumes, cortical thickness and cognition. Multiple regression analyses were conducted in order to examine the additive contribution of age, sex, education, A $\beta$  burden, WMH, hippocampal volumes and cortical thickness (i.e., mean cortical thickness of significant cluster(s) wherever applicable) on cognitive domains. A stepwise procedure was applied which selected one independent variable at a time, iteratively adding significant variables ( $P < 0.05$ ) and removing non-significant variables ( $P > 0.10$ ) until no variable can be further added or removed. The Variance Inflation Factor (VIF) was used to diagnose multicollinearity (Hair, Ringle, & Sarstedt, 2011). Normality of the residuals was verified visually using normal probability plots. The correlation and multiple regression analyses were exploratory in nature and thus were not subjected to multiple testing corrections.

### ***Mediation and moderation models***

Moderation analyses were conducted in order to test for interactive effects between brain pathologies (i.e., A $\beta$  and WMH) and measures of neurodegeneration (i.e., hippocampal volumes and cortical thickness) on cognitive abilities. The moderation regression models were built using the PROCESS macro for SPSS based on the following equation:  $[\hat{Y} = i1 + b1X + b2M + b3XM]$ . In order to assess whether the influence of A $\beta$  burden and WMH on cognition is driven by neurodegeneration, a mediation analysis was computed in instances where a measure of neurodegeneration was found to be associated with both a cognitive composite score and a measure of brain pathology. Simple mediation models and serial multiple mediation models with

age as the X variable (in continuity with our previous work) were performed using the PROCESS macro for SPSS. Statistical significance of the indirect (mediation) effect was assessed with 95% bootstrap confidence intervals (based on 10 000 bootstrap samples). Age, sex and education were entered as covariates in the moderation and mediation models.

Partial correlations, multiple regressions, moderations and mediations were conducted in IBM SPSS Statistics 26.0 (Armonk, NY). Results were deemed statistically significant at  $P < 0.05$ .

## **Results**

Demographic and behavioral characteristics of the sample are displayed in Table 1. When controlling for age, sex and education, there was no significant correlation between SUVR, WMH and hippocampal volumes, indicating that these biomarkers are independent from each other. As could be expected, left and right hippocampal volumes correlated strongly to one another ( $r = 0.848$ ,  $P < 0.001$ ). Correlation analyses between biomarkers and cognitive domains (i.e., episodic memory, semantic memory, executive functions, language, processing speed and visuospatial abilities) were also adjusted for age, sex and education. Results showed that global SUVR was negatively associated with episodic memory and executive functions. Total WMH correlated negatively with executive functions and language. No significant partial correlations were observed between hippocampal volumes and any cognitive domain. The correlation coefficients and P-values between biomarkers and composite cognitive scores are shown in Table 2.

Total WMH and global SUVR were not associated with cortical thickness in the vertex-wise general linear modelling analysis. When examining correlational maps of cortical thickness with cognitive performance, the main finding was that decreased semantic memory performance was associated with thinner cortex in the left anterior temporal pole, while poorer performances on language and visuospatial skills were associated with thicker cortex within the left lingual gyrus and the left cuneus in the occipital lobe, respectively. No significant clusters were identified for episodic memory, executive functions and processing speed. Correlation maps of cortical thickness with significant cluster(s) and scatterplots representing these relationships can be visualized in Figure 1. Mean cortical thickness was extracted for each subject within the three identified clusters.

Secondary analyses were conducted separately for the two subtasks comprised in the semantic memory score: naming famous faces vs. semantic knowledge about famous people. These subtasks recruit both common and distinct cognitive processes; while both subtasks involve face processing and recognition, only the naming subtask engages lexical-semantic retrieval skills. The semantic knowledge subtask, as its name would suggest, assesses person-specific semantic knowledge (i.e., biographical information). Naming and person knowledge raw scores were converted into z-scores prior to analysis. Both naming and person knowledge were positively associated with cortical thickness in the left anterior temporal pole region. More specifically, clusters were identified in the left temporal pole and the right inferior temporal gyrus for famous face naming, and in the left anterior inferior temporal cortex for person semantic knowledge (i.e., thicker cortex in these regions correlated with better performances). Cortical thickness maps showing areas of correlation with the two measures of semantic memory are illustrated in Figure 2.

Age, sex, education, A $\beta$  burden, WMH, hippocampal volume ratios (bilaterally) and mean cortical thickness in significant clusters (when applicable) were entered as potential predictors of cognitive composite measures in stepwise regression models. VIF values for the independent variables were all below the recommended maximum of 5.00, indicating there was no problematic multicollinearity in the models. The residuals were normally distributed. Results of the stepwise regressions including the ranking of variables that contribute additively to each cognitive domain are reported in Table 3.

Moderation analyses revealed no significant interaction effects between brain pathology and measures of neurodegeneration for any of the composite cognitive scores.

For exploratory purposes, partial correlations controlling for age, sex and education were performed between measures of neurodegeneration (i.e., mean cortical thickness values in extracted clusters and hippocampal volume ratios) and brain pathologies (i.e., SUVR and WMH). A significant correlation was found only between WMH and cortical thickness within the left lingual gyrus, the surface cluster associated with language ( $r = 0.229$ ,  $P = 0.021$ ). Consequently, a simple mediation analysis was performed to test whether the adverse influence of WMH on

language is mediated by cortical thickness in this area. Age, sex and education were entered in the model as covariates. As illustrated in Figure 3A, the mediation analysis indicated a significant indirect (mediation) effect of WMH through cortical thickness for language [(a × b = -0.020); (CI: -0.040, -0.001)]. The direct effect of WMH on language remained significant after accounting for the indirect effect, supporting a partial mediation effect. In continuity with our previous work in which we demonstrated that WMH mediate age-related differences in linguistic abilities, we ran a serial multiple mediation model entering age as the independent variable, the composite score of language as the dependent (outcome) variable, WMH and cortical thickness in the left lingual gyrus as mediator variables and sex and education as covariates. The path analysis represented in Figure 3B revealed that part of the statistical association between age and language is transmitted indirectly through the pathway: age → WMH → cortical thickness → language. The indirect effect of age through both WMH and cortical thickness sequentially was significant [(a1 × d21 × b2 = 0.018); (CI: 0.003, 0.036)].

## Discussion

The purpose of this study was to examine associations between Aβ, WMH, hippocampal volumes, cortical thickness and cognition in a group of cognitively normal older individuals. Central to this study was the question as to whether age-related cognitive changes that are driven by Aβ and WMH are related to cortical differences in specific brain regions. Results showed that overall, cognition correlated poorly with cortical thickness and hippocampal volumes after adjusting for age, sex and education level. The main finding is that semantic memory performance was positively associated with cortical thickness in the left anterior temporal pole region. Conversely, language and visuospatial skills had negative associations with cortical thickness in the left lingual gyrus and the left cuneus (in the occipital lobe), respectively. It is also worth mentioning that right hippocampus volume had additive effects with Aβ pathology on episodic memory, with smaller hippocampal volume and increased Aβ burden predicting poorer performance. There were no interactions between measures of neurodegeneration (i.e., cortical thickness or hippocampal volumes) and brain pathology (i.e., Aβ burden or WMH) on any of the cognitive investigated cognitive domains. Neither Aβ burden nor WMH were significantly associated with cortical thickness at the vertex-wise level. Regarding regional cortical thickness

extracted from significant clusters, there was a positive correlation between WMH and cortical thickness in the region of the left lingual gyrus linked to language skills. Further analyses revealed that cortical thickness differences in this region partially mediated the detrimental impact of WMH on language skills. Incidentally, part of the age-related decline in language was mediated through both WMH and left lingual thickness sequentially.

### **The role of the ATL in semantic memory**

Regarding the findings on semantic memory, there is a wealth of evidence indicating that semantic knowledge about famous persons is disproportionately impaired in early AD and semantic variant Primary Progressive Aphasia (svPPA), also known as semantic dementia (Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008), and that this specific type of knowledge relies largely on the integrity of the anterior temporal lobe (ATL) (Pineault et al., 2018). According to a recent neuroanatomical model of semantic memory (Ralph, Jefferies, Patterson, & Rogers, 2017), the ATL is a region that specializes in integrating semantic knowledge at a central and transmodal level. This model rests on clinicopathological evidence from neuropsychology and neuroimaging techniques linking multimodal semantic deficits to ATL atrophy (Galton et al., 2001; Hodges & Patterson, 2007; Tranel, Damasio, & Damasio, 1997). To our knowledge, the present study is the first to report such an association in cognitively normal older participants. One possible reason for this unique finding is that semantic memory is a relatively less investigated area of cognitive functioning, especially in healthy populations. Another explanation pertains to the choice of semantic task used in this study which, as mentioned earlier, targets a subtype of semantic knowledge shown to be especially vulnerable to early pathological changes in AD and svPPA. Indeed, it has been reported that patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) are impaired on a variety of semantic tasks, more importantly so on tasks assessing knowledge about unique entities such as famous persons, famous public events, and famous landmarks (Montembeault et al., 2017).

More specifically, results of the current study indicate that within the ATL, partly distinct subregions were associated with the naming of famous faces (involving lexical-phonological retrieval processes) vs. semantic knowledge about famous persons (e.g., knowledge about

occupation, specific biographical facts, etc.). While both skills were positively associated with cortical thickness in the left anterior temporal pole, the ability to name famous faces was positively associated with cortical thickness in the right inferior temporal gyrus as well. Distinctly, the neuroanatomical correlates of person knowledge were mainly confined to the inferior portion of the left ATL and did not involve the right hemisphere.

Existing literature suggests that both left and right ATL regions contribute to semantic memory, although ATL atrophy is frequently asymmetric (but always bilateral) in svPPA, with the left side being predominantly affected in the majority of cases (Lambon Ralph, Ehsan, Baker, & Rogers, 2012; Mesulam et al., 2014; Tranel et al., 1997; Visser, Jefferies, & Lambon Ralph, 2010). Robust evidence indicates that bilateral damage to the ATL leads to far more severe semantic impairment than unilateral damage which, along with the heteromodal nature of ATL-related cognitive deficits, led researchers to stipulate the existence of a single transmodal hub located within bilateral ATL which receives inputs from modality-specific brain regions (Lambon Ralph, McClelland, Patterson, Galton, & Hodges, 2001; Ralph et al., 2017; Schapiro, McClelland, Welbourne, Rogers, & Lambon Ralph, 2013). Despite this interhemispheric coordination, it is generally accepted that left ATL atrophy results in more pronounced naming difficulties (i.e., anomia) whereas right ATL atrophy tends to produce more striking deficits in face identification (i.e., prosopagnosia) (Snowden et al., 2018; Thompson, Patterson, & Hodges, 2003; Woollams & Patterson, 2018). Moreover, the specific role of the left ATL as a modality-independent (heteromodal) convergence region for proper naming is supported by lesion and electrophysiological evidence (Abel et al., 2015; Damasio, Grabowski, Tranel, Hichwa, & Damasio, 1996). Altogether, our findings are consistent with past studies regarding the specific role of the left temporal pole for retrieving the name of semantically unique entities such as proper names (Grabowski et al., 2001; Tranel, 2006; Waldron, Manzel, & Tranel, 2014) and with the right ATL being involved in face recognition (Ding et al., 2020). These results shed light on the neuroanatomical bases of lexical-semantic processing in a cognitively normal older population and are a valuable addition to existing literature on patients with full-blown dementia such as AD and svPPA.

There is accumulating evidence from patient studies of aMCI and AD (Benoit et al., 2017; Joubert et al., 2010; Langlois, Joubert, Benoit, Dostie, & Rouleau, 2016) as well as large epidemiological studies in older cohorts (Amieva et al., 2008; Wilson, Leurgans, Boyle, & Bennett, 2011) that semantic deficits are among the earliest cognitive changes in AD. For instance, Wilson and colleagues (2011) demonstrated that normal older adults who later on developed AD showed earliest decline in semantic memory, followed by working memory and episodic memory several years prior to full-blown dementia. These results are supported by a recent meta-analysis (Joubert, Gardy, Didic, Rouleau, & Barbeau, 2020) showing that semantic deficits were found in aMCI patients in each of the 22 reported studies, with a strong effect size ( $g=1.02$ ), indicating that semantic deficits are a consistent feature of prodromal AD.

Analogously, recent work suggests that semantic impairment in MCI patients is an efficacious predictor of A $\beta$  status, with poorer semantic performance on a test of semantic interference being associated with a higher likelihood of substantial brain A $\beta$  deposition (Loewenstein et al., 2018). Similarly, in a longitudinal study of clinically normal older individuals, A $\beta$ + subjects showed greater decline than A $\beta$ - subjects for semantic processing but not for retrieval processes (Papp et al., 2016). Another recent study has demonstrated that participants classified as A $\beta$ + performed more poorly than the A $\beta$ - group at naming recent famous faces, but that there were no differences between the two groups for naming more remote famous faces or objects (Orlovsky et al., 2018). This is interesting because it suggests that deterioration of person knowledge in normal older adults may follow the temporal gradient of retrograde amnesia in AD patients. In the current study, however, A $\beta$  burden was not associated with semantic memory, although it was negatively correlated with episodic memory and executive functions. This could suggest that decline in episodic and semantic memory systems occur through distinct pathophysiological mechanisms.

### **Negative associations between cortical thickness and cognitive performances**

In addition to semantic memory, cortical thickness was negatively associated with language (in the left lingual gyrus) and visuospatial skills (in the left cuneus), indicating that greater cortical thickness in left posterior regions was associated with worse performance in



these cognitive domains. These results are more difficult to interpret as they go against the prevailing notion that a thicker cortex predicts better cognitive performances in older adults (Fjell et al., 2006). Albeit infrequently, reverse relationships between cortical thickness and performance on language tasks in older adults have been reported in the literature (Tremblay & Deschamps, 2016). The cuneus is situated on the medial surface of the occipital lobe and is known to be involved in basic visual processing. Thus, while it is not entirely surprising to find an association with visuospatial abilities in this region, the negative direction of the relationship is more unexpected. Hypoperfusion in the cuneus has been reported in aMCI, suggesting that this region is susceptible to early pathological changes in AD (Ding et al., 2014). However, evidence for the specific role of the cuneus on cognition in normal aging and AD is scarce.

In the present study, language skills correlated negatively with cortical thickness in the left lingual gyrus which in turn correlated positively with WMH. The lingual gyrus (or medial occipitotemporal gyrus) has been linked primarily to visual processing (notably word identification and recognition), visual memory and visual imagery (Bogousslavsky, Miklossy, Deruaz, Assal, & Regli, 1987; Olivetti Belardinelli et al., 2009). Interestingly, the lingual gyrus has also been shown to play a role in higher order cognitive processes such as ideational fluency (Jauk, Neubauer, Dunst, Fink, & Benedek, 2015). The left lingual gyrus in particular would be involved in processing of semantic relatedness (Zhang, Liu, & Zhang, 2014). One study reported a negative correlation between divergent thinking (a component of creative thinking) and cortical thickness within the cuneus and the lingual gyrus (Jung et al., 2010). Although the lingual gyrus is not a structure classically associated with language, increased activation in this particular region has been described during tasks involving reading aloud (Price, 2000; Rumsey et al., 1997). The left fusiform gyrus, which is a region immediately adjacent to the lingual gyrus, is commonly referred to as the “visual form area” and is responsible for the identification of letters and words at the visual processing level (Dehaene, Le Clec'H, Poline, Le Bihan, & Cohen, 2002). Some have hypothesized that the left lingual gyrus is involved in situations where a specific response is expected in connection with a visual stimulus (Fink et al., 1996; Price & Friston, 1997; Shulman et al., 1997). Consistent with this view, converging evidence from functional MRI and PET imaging shows that the lingual gyrus is specifically activated when naming visual stimuli such as objects

(Chouinard & Goodale, 2010; Heath et al., 2012; Mechelli, Humphreys, Mayall, Olson, & Price, 2000). Bearing in mind these findings, it is interesting to note that some of the tasks included in our language composite measure required generation of verbal responses under specified search conditions (i.e., letter and semantic fluency) and visual confrontation naming (i.e., Boston Naming Test). However, none of our language tasks involved reading.

Findings of abnormal cortical thickening are not an uncommon occurrence in the literature. A phenomenon known as “neuronal hypertrophy” have been reported in neuropathological studies of preclinical AD (cognitively intact individuals harboring significant AD-related pathology) in the posterior cortex and the hippocampus (Iacono et al., 2009; Riudavets et al., 2007). In another study, asymptomatic adults with AD pathology presented significant neuronal hypertrophy in the hippocampus, the cingulate gyrus and the primary visual cortex compared to age-matched controls subjects; interestingly, neuronal hypertrophy was restricted to the posterior cingulate gyrus and the primary visual cortex in MCI subjects and to the primary visual cortex only in early AD patients (Iacono et al., 2008). These results are in some measure consistent with our observation of increased cortical thickness in posterior brain regions being associated with worse cognitive performance.

### **Relationships between cortical thickness and WMH**

Furthermore, and perhaps more in line with findings of the present study, paradoxical positive associations between cortical thickness and WMH in some brain regions such as the primary motor and somatosensory association cortices have also been reported (Reid et al., 2010). In a study with dementia and MCI patients, periventricular WMH were associated with cortical thinning primarily in the frontal regions whereas deep WMH correlated positively with cortical thickness in the medial frontal and lingual gyri (Seo et al., 2012). Jacobs and colleagues (2014) have shown that WMH were positively associated with cortical thickness in frontal, temporal and parietal areas in MCI patients, while such a relationship was found only in parietal areas in AD patients and the lateral temporal gyrus in control subjects. In contrast with the MCI patients, there was a negative association between WMH and cortical thickness in frontal areas in controls and AD patients (Jacobs, Clerx, Gronenschild, Aalten, & Verhey, 2014). We have to

keep in mind that the reverse pattern of WMH being linked to cortical atrophy has been observed on a more consistent basis (Du et al., 2005; Seo et al., 2012; Smith et al., 2008; Wen, Sachdev, Chen, & Anstey, 2006). However, this does not exclude the possibility of WMH-related hypertrophy in specific brain regions. Moreover, if this relationship is a hallmark of preclinical dementia and disappears as the disease progresses, it deserves special interest.

Together, these studies provide complementary evidence that cortical thickening can reflect pathological processes occurring predominantly during preclinical to early-AD stages and is more prominent in posterior brain regions. However, this phenomenon remains hypothetical and needs to be investigated more systematically. Two main hypotheses have been advanced to explain a possible paradoxical relationship between AD pathology/WMH and cortical thickness in individuals in a preclinical or prodromal phase of dementia. The first one presumes that cortical thickening in early AD is caused by a neuroinflammatory response to AD pathology and WMH (Batzu, Westman, Pereira, & Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2020; Fortea et al., 2010; Montal et al., 2018; Wyss-Coray, 2006). The second hypothesis posits that neuronal hypertrophy is a compensatory mechanism for neuronal damage secondary to AD-related brain pathology (Ashraf, Fan, Brooks, & Edison, 2015; O'Brien et al., 2009).

### **Are early biomarkers of dementia linked to gray matter changes?**

It is worth pointing out that biomarkers of AD such as A $\beta$  burden and WMH were not associated with measures of brain atrophy in the current study. This result deserves further investigation, as it goes against a body of work suggesting that cognitive changes related to A $\beta$  accumulation and vascular lesions in cognitively normal adults are driven by neurodegenerative changes (Barnes et al., 2013; Bejanin et al., 2017; Mattsson et al., 2015; Villeneuve, Reed, Wirth, et al., 2014). Contrary to this view, the present study suggests that, in healthy older adults without overt cognitive deficits, brain pathologies such as A $\beta$  burden and WMH are stronger predictors of age-related cognitive decline than brain atrophy. Hence our results lend support to the notion that AD-related pathology can induce cognitive changes independently from brain atrophy. This is compatible with a recent data-driven model of the temporal and spatial sequencing in AD pathogenesis demonstrating that the onset of functional impairment precedes brain structural

changes (Iturria-Medina et al., 2016). Independent effects of AD-related pathology and neurodegeneration on cognition have also been documented in prior studies (Arvanitakis et al., 2016; Nelson, Braak, & Markesbery, 2009; Ye et al., 2015).

### **Conclusions**

The most important finding of the present study is that thinner cortex in the left ATL region is linked to poorer performance on a task of semantic memory in cognitively normal older adults. Our results also suggest that semantic memory decline and ATL atrophy can occur through a pathway that is distinct from AD-related pathology. Thus, degradation of person semantic memory may provide complementary information along with WMH, A $\beta$  accumulation, hippocampal atrophy and episodic memory decline for the early detection of abnormal aging. This research adds to a body of work emphasizing the clinical relevance of including measures of semantic memory to MCI screening (Joubert et al., 2020). Semantic memory tasks are bound by socio-cultural factors, which could explain why they are used so infrequently in routine cognitive assessments. Consequently, the development of new psychometric instruments for assessing semantic memory should be encouraged. Unlike episodic memory, which is subjected to decline with advancing age, semantic memory is generally preserved in healthy aging (Levine, Svoboda, Hay, Winocur, & Moscovitch, 2002; Nilsson, 2003; St-Laurent, Abdi, Burianova, & Grady, 2011). Thus, semantic memory is a promising target for distinguishing between normal and pathological aging.

A more unexpected finding of this study is that cortical thickness within left posterior regions, namely the lingual gyrus and the cuneus, is negatively associated with language and visuospatial skills. More specifically, we demonstrate that the deleterious influence of WMH on language skills is partially mediated by cortical thickness in the left lingual gyrus. To our knowledge, this work is the first to identify regional cortical thickening as a mediator of the negative relationship between WMH and cognition, although several studies have suggested that WMH-related cognitive changes are driven by cortical atrophy (Raji et al., 2012; Rizvi et al., 2018; Swardfager et al., 2018; Tuladhar et al., 2015). In addition, neither A $\beta$  burden nor WMH are linked to decreased cortical thickness in the current study, suggesting that part of the cognitive changes

occurring downstream to these brain pathologies are independent of brain atrophy. Together, these results provide valuable insight into AD-related pathological mechanisms in cognitively normal older individuals.

The current study presents certain limitations that deserve mention. Importantly, the cross-sectional design restricts causal inferences regarding the impact of A $\beta$  burden, WMH, cortical thickness and hippocampal volumes on cognition. As such, age-related cognitive and structural brain changes could only be inferred indirectly through transversal associations. We intend to examine the cognitive progression of this cohort in a future longitudinal study. In addition, the semantic memory task employed in this study was developed as a clinical tool for detecting semantic deficits in pathological aging and therefore may not be as efficient for identifying subtle differences in semantic processing in a cognitively normal older population. The sample size, although not small by current standards, could be considered less than ideal to detect subtle interindividual differences among healthy older individuals. Also, this study did not include a measure of intracellular tau aggregation, which is believed to be an important proxy of neurodegeneration in AD (Iaccarino et al., 2018).

### **Acknowledgments**

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (MOP123376) and the Institute of Aging (IA0120269). S.J. was supported by a Chercheur boursier senior award from the Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQ-S). PSD was supported by a doctoral award from the FRQ-S.

### **Author Contributions**

PSD, SJ, CB, and HC were responsible for conception and design of the study. PSD, SJ, MJ, and MML contributed to data acquisition. JN, HC, CB and SR were responsible for PET and MRI processing. PSD, SJ, SR and ED contributed to statistical analysis and interpretation of data. PSD drafted the manuscript and figures. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

### **Potential Conflicts of Interest**

We have no conflicts of interest to disclose.

## References

- Abel, T. J., Rhone, A. E., Nourski, K. V., Kawasaki, H., Oya, H., Griffiths, T. D., . . . Tranel, D. (2015). Direct physiologic evidence of a heteromodal convergence region for proper naming in human left anterior temporal lobe. *J Neurosci*, 35(4), 1513-1520. doi:10.1523/JNEUROSCI.3387-14.2015
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Peres, K., Barberger-Gateau, P., . . . Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, 64(5), 492-498. doi:10.1002/ana.21509
- Arvanitakis, Z., Fleischman, D. A., Arfanakis, K., Leurgans, S. E., Barnes, L. L., & Bennett, D. A. (2016). Association of white matter hyperintensities and gray matter volume with cognition in older individuals without cognitive impairment. *Brain Struct Funct*, 221(4), 2135-2146. doi:10.1007/s00429-015-1034-7
- Ashraf, A., Fan, Z., Brooks, D. J., & Edison, P. (2015). Cortical hypermetabolism in MCI subjects: a compensatory mechanism? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42(3), 447-458. doi:10.1007/s00259-014-2919-z
- Barnes, J., Carmichael, O. T., Leung, K. K., Schwarz, C., Ridgway, G. R., Bartlett, J. W., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). Vascular and Alzheimer's disease markers independently predict brain atrophy rate in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative controls. *Neurobiol Aging*, 34(8), 1996-2002. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.003
- Batzu, L., Westman, E., Pereira, J. B., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2020). Cerebrospinal fluid progranulin is associated with increased cortical thickness in early stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 88, 61-70. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.012
- Bejanin, A., Schonhaut, D. R., La Joie, R., Kramer, J. H., Baker, S. L., Sosa, N., . . . Rabinovici, G. D. (2017). Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain*, 140(12), 3286-3300. doi:10.1093/brain/awx243

- Benoit, S., Rouleau, I., Langlois, R., Dostie, V., Kergoat, M. J., & Joubert, S. (2017). The impact of time and repeated exposure on famous person knowledge in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 31(7), 697-707. doi:10.1037/neu0000387
- Bogousslavsky, J., Miklossy, J., Deruaz, J. P., Assal, G., & Regli, F. (1987). Lingual and fusiform gyri in visual processing: a clinico-pathologic study of superior altitudinal hemianopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50(5), 607-614. doi:10.1136/jnnp.50.5.607
- Brickman, A. M., Zahodne, L. B., Guzman, V. A., Narkhede, A., Meier, I. B., Griffith, E. Y., . . . Mayeux, R. (2015). Reconsidering harbingers of dementia: progression of parietal lobe white matter hyperintensities predicts Alzheimer's disease incidence. *Neurobiol Aging*, 36(1), 27-32. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.019
- Carson, N., Leach, L., & Murphy, K. J. (2018). A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33(2), 379-388. doi:10.1002/gps.4756
- Chouinard, P. A., & Goodale, M. A. (2010). Category-specific neural processing for naming pictures of animals and naming pictures of tools: an ALE meta-analysis. *Neuropsychologia*, 48(2), 409-418. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.032
- Damasio, H., Grabowski, T. J., Tranel, D., Hichwa, R. D., & Damasio, A. R. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, 380(6574), 499-505. doi:10.1038/380499a0
- de Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L. M., Heijboer, R., . . . Breteler, M. M. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(1), 9-14. doi:10.1136/jnnp.70.1.9
- Dehaene, S., Le Clec'H, G., Poline, J.-B., Le Bihan, D., & Cohen, L. (2002). The visual word form area: a prelexical representation of visual words in the fusiform gyrus. *NeuroReport*, 13(3), 321-325. Retrieved from [https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/2002/03040/The\\_visual\\_word\\_form\\_area\\_\\_a\\_prelexical.15.aspx](https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/2002/03040/The_visual_word_form_area__a_prelexical.15.aspx)



- Ding, B., Ling, H. W., Zhang, Y., Huang, J., Zhang, H., Wang, T., & Yan, F. H. (2014). Pattern of cerebral hyperperfusion in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment using voxel-based analysis of 3D arterial spin-labeling imaging: initial experience. *Clin Interv Aging*, 9, 493-500. doi:10.2147/CIA.S58879
- Ding, J., Chen, K., Liu, H., Huang, L., Chen, Y., Lv, Y., . . . Lambon Ralph, M. A. (2020). A unified neurocognitive model of semantics language social behaviour and face recognition in semantic dementia. *Nat Commun*, 11(1), 2595. doi:10.1038/s41467-020-16089-9
- Dopkins, S., Kovner, R., Rich, J. B., & Brandt, J. (1997). Access to information about famous individuals in Alzheimer's disease. *Cortex*, 33(2), 333-339. doi:10.1016/s0010-9452(08)70009-1
- Du, A. T., Schuff, N., Chao, L. L., Kornak, J., Ezekiel, F., Jagust, W. J., . . . Weiner, M. W. (2005). White matter lesions are associated with cortical atrophy more than entorhinal and hippocampal atrophy. *Neurobiol Aging*, 26(4), 553-559. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.002
- Dupont, P. S., Bocti, C., Joannette, M., Lavalley, M. M., Nikelski, J., Vallet, G. T., . . . Joubert, S. (2020). Amyloid burden and white matter hyperintensities mediate age-related cognitive differences. *Neurobiol Aging*, 86, 16-26. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.025
- Estevez-Gonzalez, A., Garcia-Sanchez, C., Boltes, A., Otermin, P., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Kulisevsky, J. (2004). Semantic knowledge of famous people in mild cognitive impairment and progression to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17(3), 188-195. doi:10.1159/000076355
- Fink, G. R., Halligan, P. W., Marshall, J. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1996). Where in the brain does visual attention select the forest and the trees? *Nature*, 382(6592), 626-628. doi:10.1038/382626a0
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Reinvang, I., Lundervold, A., Salat, D., Quinn, B. T., . . . Dale, A. M. (2006). Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly--structural

- indices of optimal cognitive aging. *Neuroimage*, 29(3), 984-994. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.007
- Fortea, J., Sala-Llonch, R., Bartres-Faz, D., Bosch, B., Llado, A., Bargallo, N., . . . Sanchez-Valle, R. (2010). Increased cortical thickness and caudate volume precede atrophy in PSEN1 mutation carriers. *J Alzheimers Dis*, 22(3), 909-922. doi:10.3233/JAD-2010-100678
- Galton, C. J., Patterson, K., Graham, K., Lambon-Ralph, M. A., Williams, G., Antoun, N., . . . Hodges, J. R. (2001). Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology*, 57(2), 216-225. doi:10.1212/wnl.57.2.216
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., . . . Anesthesia. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 42(9), 2672-2713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496
- Grabowski, T. J., Damasio, H., Tranel, D., Ponto, L. L., Hichwa, R. D., & Damasio, A. R. (2001). A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Hum Brain Mapp*, 13(4), 199-212. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11410949>
- Greene, J. D., & Hodges, J. R. (1996). Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease. Relationship to anterograde episodic and general semantic memory. *Brain*, 119 ( Pt 1), 111-128. doi:10.1093/brain/119.1.111
- Grimmer, T., Faust, M., Auer, F., Alexopoulos, P., Forstl, H., Henriksen, G., . . . Kurz, A. (2012). White matter hyperintensities predict amyloid increase in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 33(12), 2766-2773. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.016
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*, 14(2), 224-232. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10791862>
- Hair, J. F., Ringle, C. M., & Sarstedt, M. (2011). PLS-SEM: Indeed a Silver Bullet. *Journal of Marketing Theory and Practice*, 19(2), 139-152. doi:10.2753/MTP1069-6679190202

- Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*, 12(10), 383-388. doi:10.1016/0165-6147(91)90609-v
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185. doi:10.1126/science.1566067
- Heath, S., McMahon, K. L., Nickels, L., Angwin, A., Macdonald, A. D., van Hees, S., . . . Copland, D. A. (2012). Neural mechanisms underlying the facilitation of naming in aphasia using a semantic task: an fMRI study. *BMC Neurosci*, 13, 98. doi:10.1186/1471-2202-13-98
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol*, 6(11), 1004-1014. doi:10.1016/S1474-4422(07)70266-1
- Iaccarino, L., Tammewar, G., Ayakta, N., Baker, S. L., Bejanin, A., Boxer, A. L., . . . Rabinovici, G. D. (2018). Local and distant relationships between amyloid, tau and neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Neuroimage Clin*, 17, 452-464. doi:10.1016/j.nicl.2017.09.016
- Iacono, D., Markesbery, W. R., Gross, M., Pletnikova, O., Rudow, G., Zandi, P., & Troncoso, J. C. (2009). The Nun study: clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology*, 73(9), 665-673. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b01077
- Iacono, D., O'Brien, R., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., Pletnikova, O., Rudow, G., . . . Troncoso, J. C. (2008). Neuronal hypertrophy in asymptomatic Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 67(6), 578-589. doi:10.1097/NEN.0b013e3181772794
- Iadecola, C. (2010). The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol*, 120(3), 287-296. doi:10.1007/s00401-010-0718-6
- Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*, 115, 117-137. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.04.042

- Iturria-Medina, Y., Carbonell, F. M., Sotero, R. C., Chouinard-Decorte, F., Evans, A. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2017). Multifactorial causal model of brain (dis)organization and therapeutic intervention: Application to Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 152, 60-77. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.02.058
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Toussaint, P. J., Mateos-Perez, J. M., Evans, A. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun*, 7, 11934. doi:10.1038/ncomms11934
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., . . . Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 12(2), 207-216. doi:10.1016/S1474-4422(12)70291-0
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., . . . Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9(1), 119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
- Jack, C. R., Jr., Lowe, V. J., Senjem, M. L., Weigand, S. D., Kemp, B. J., Shiung, M. M., . . . Petersen, R. C. (2008). 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment. *Brain*, 131(Pt 3), 665-680. doi:10.1093/brain/awm336
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Tangalos, E. G., . . . Kokmen, E. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 49(3), 786-794. doi:10.1212/wnl.49.3.786
- Jack, C. R., Jr., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Lowe, V., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). Shapes of the trajectories of 5 major biomarkers of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 69(7), 856-867. doi:10.1001/archneurol.2011.3405

- Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Lesnick, T. G., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Vemuri, P., . . . Petersen, R. C. (2013). Brain beta-amyloid load approaches a plateau. *Neurology*, *80*(10), 890-896. doi:10.1212/WNL.0b013e3182840bbe
- Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Vemuri, P., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Zeng, G., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2010). Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, *133*(11), 3336-3348. doi:10.1093/brain/awq277
- Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Lowe, V., Vemuri, P., . . . Petersen, R. C. (2013). Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity. *Neurology*, *81*(20), 1732-1740. doi:10.1212/01.wnl.0000435556.21319.e4
- Jacobs, H. I., Clerx, L., Gronenschild, E. H., Aalten, P., & Verhey, F. R. (2014). White matter hyperintensities are positively associated with cortical thickness in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, *39*(2), 409-422. doi:10.3233/JAD-131232
- Jauk, E., Neubauer, A. C., Dunst, B., Fink, A., & Benedek, M. (2015). Gray matter correlates of creative potential: a latent variable voxel-based morphometry study. *Neuroimage*, *111*, 312-320. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.02.002
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., . . . Kergoat, M. J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48*(4), 978-988. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.019
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E. J., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behav Neurol*, *19*(1-2), 35-40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413914>
- Joubert, S., Gardy, L., Didic, M., Rouleau, I., & Barbeau, E. J. (2020). A Meta-Analysis of Semantic Memory in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychol Rev*. doi:10.1007/s11065-020-09453-5

- Jung, R. E., Segall, J. M., Jeremy Bockholt, H., Flores, R. A., Smith, S. M., Chavez, R. S., & Haier, R. J. (2010). Neuroanatomy of creativity. *Hum Brain Mapp*, 31(3), 398-409. doi:10.1002/hbm.20874
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev*, 17(3), 213-233. doi:10.1007/s11065-007-9040-z
- Kim, H. Y. (2013). Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod*, 38(1), 52-54. doi:10.5395/rde.2013.38.1.52
- Kloppenborg, R. P., Nederkoorn, P. J., Geerlings, M. I., & van den Berg, E. (2014). Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis. *Neurology*, 82(23), 2127-2138. doi:10.1212/WNL.0000000000000505
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Langstrom, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55(3), 306-319. doi:10.1002/ana.20009
- Knopman, D. S., Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Vemuri, P., Lowe, V., . . . Petersen, R. C. (2012). Short-term clinical outcomes for stages of NIA-AA preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 78(20), 1576-1582. doi:10.1212/WNL.0b013e3182563bbe
- Lambon Ralph, M. A., Ehsan, S., Baker, G. A., & Rogers, T. T. (2012). Semantic memory is impaired in patients with unilateral anterior temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy. *Brain*, 135(Pt 1), 242-258. doi:10.1093/brain/awr325
- Lambon Ralph, M. A., McClelland, J. L., Patterson, K., Galton, C. J., & Hodges, J. R. (2001). No right to speak? The relationship between object naming and semantic impairment: neuropsychological evidence and a computational model. *J Cogn Neurosci*, 13(3), 341-356. doi:10.1162/08989290151137395
- Langlois, R., Joubert, S., Benoit, S., Dostie, V., & Rouleau, I. (2016). Memory for Public Events in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: The Importance of Rehearsal. *J Alzheimers Dis*, 50(4), 1023-1033. doi:10.3233/JAD-150722

- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychol Aging*, 17(4), 677-689. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507363>
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., DeKosky, S., Bauer, R. M., Rosselli, M., Guinjoan, S. M., . . . Duara, R. (2018). Utilizing semantic intrusions to identify amyloid positivity in mild cognitive impairment. *Neurology*, 91(10), e976-e984. doi:10.1212/WNL.0000000000006128
- Makin, S. (2018). The amyloid hypothesis on trial. *Nature*, 559(7715), S4-S7. doi:10.1038/d41586-018-05719-4
- Mattsson, N., Insel, P. S., Aisen, P. S., Jagust, W., Mackin, S., Weiner, M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2015). Brain structure and function as mediators of the effects of amyloid on memory. *Neurology*, 84(11), 1136-1144. doi:10.1212/WNL.0000000000001375
- McCabe, D. P., Roediger, H. L., McDaniel, M. A., Balota, D. A., & Hambrick, D. Z. (2010). The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct. *Neuropsychology*, 24(2), 222-243. doi:10.1037/a0017619
- Mechelli, A., Humphreys, G. W., Mayall, K., Olson, A., & Price, C. J. (2000). Differential effects of word length and visual contrast in the fusiform and lingual gyri during reading. *Proc Biol Sci*, 267(1455), 1909-1913. doi:10.1098/rspb.2000.1229
- Mesulam, M. M., Weintraub, S., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Geula, C., & Bigio, E. H. (2014). Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. *Brain*, 137(Pt 4), 1176-1192. doi:10.1093/brain/awu024
- Montal, V., Vilaplana, E., Alcolea, D., Pegueroles, J., Pasternak, O., Gonzalez-Ortiz, S., . . . Fortea, J. (2018). Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*, 14(3), 340-351. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.013
- Montembeault, M., Brambati, S. M., Joubert, S., Boukadi, M., Chapleau, M., Laforce, R. J., . . . Rouleau, I. (2017). Naming unique entities in the semantic variant of primary progressive

- aphasia and Alzheimer's disease: Towards a better understanding of the semantic impairment. *Neuropsychologia*, 95, 11-20. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.12.009
- Mormino, E. C., Betensky, R. A., Hedden, T., Schultz, A. P., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., . . . Sperling, R. A. (2014). Synergistic effect of beta-amyloid and neurodegeneration on cognitive decline in clinically normal individuals. *JAMA Neurol*, 71(11), 1379-1385. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2031
- Mormino, E. C., Kluth, J. T., Madison, C. M., Rabinovici, G. D., Baker, S. L., Miller, B. L., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*, 132(Pt 5), 1310-1323. doi:10.1093/brain/awn320
- Nelson, P. T., Braak, H., & Markesbery, W. R. (2009). Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68(1), 1-14. doi:10.1097/NEN.0b013e3181919a48
- Nilsson, L. G. (2003). Memory function in normal aging. *Acta Neurol Scand Suppl*, 179, 7-13. doi:10.1034/j.1600-0404.107.s179.5.x
- O'Brien, R. J., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., Ferrucci, L., Crain, B. J., Pletnikova, O., . . . Troncoso, J. C. (2009). Neuropathologic studies of the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *J Alzheimers Dis*, 18(3), 665-675. doi:10.3233/JAD-2009-1179
- Olivetti Belardinelli, M., Palmiero, M., Sestieri, C., Nardo, D., Di Matteo, R., Londei, A., . . . Romani, G. L. (2009). An fMRI investigation on image generation in different sensory modalities: the influence of vividness. *Acta Psychol (Amst)*, 132(2), 190-200. doi:10.1016/j.actpsy.2009.06.009
- Orlovsky, I., Huijbers, W., Hanseeuw, B. J., Mormino, E. C., Hedden, T., Buckley, R. F., . . . Papp, K. V. (2018). The relationship between recall of recently versus remotely encoded famous faces and amyloidosis in clinically normal older adults. *Alzheimers Dement (Amst)*, 10, 121-129. doi:10.1016/j.dadm.2017.11.003



- Papp, K. V., Mormino, E. C., Amariglio, R. E., Munro, C., Dagley, A., Schultz, A. P., . . . Rentz, D. M. (2016). Biomarker validation of a decline in semantic processing in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 30(5), 624-630. doi:10.1037/neu0000246
- Pineault, J., Jolicoeur, P., Grimault, S., Bermudez, P., Brambati, S. M., Lacombe, J., . . . Joubert, S. (2018). Functional changes in the cortical semantic network in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 32(4), 417-435. doi:10.1037/neu0000466
- Price, C. J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat*, 197 Pt 3, 335-359. doi:10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x
- Price, C. J., & Friston, K. J. (1997). The temporal dynamics of reading: a PET study. *Proc Biol Sci*, 264(1389), 1785-1791. doi:10.1098/rspb.1997.0247
- Provenzano, F. A., Muraskin, J., Tosto, G., Narkhede, A., Wasserman, B. T., Griffith, E. Y., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? *JAMA Neurol*, 70(4), 455-461. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1321
- Raji, C. A., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Carmichael, O. T., Longstreth, W. T., Jr., Gach, H. M., . . . Becker, J. T. (2012). White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders. *Neurobiol Aging*, 33(4), 834 e837-816. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.010
- Ralph, M. A., Jefferies, E., Patterson, K., & Rogers, T. T. (2017). The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat Rev Neurosci*, 18(1), 42-55. doi:10.1038/nrn.2016.150
- Reid, A. T., van Norden, A. G., de Laat, K. F., van Oudheusden, L. J., Zwiers, M. P., Evans, A. C., . . . Kotter, R. (2010). Patterns of cortical degeneration in an elderly cohort with cerebral small vessel disease. *Hum Brain Mapp*, 31(12), 1983-1992. doi:10.1002/hbm.20994
- Riudavets, M. A., Iacono, D., Resnick, S. M., O'Brien, R., Zonderman, A. B., Martin, L. J., . . . Troncoso, J. C. (2007). Resistance to Alzheimer's pathology is associated with nuclear hypertrophy in neurons. *Neurobiol Aging*, 28(10), 1484-1492. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.005

- Rizvi, B., Narkhede, A., Last, B. S., Budge, M., Tosto, G., Manly, J. J., . . . Brickman, A. M. (2018). The effect of white matter hyperintensities on cognition is mediated by cortical atrophy. *Neurobiol Aging*, 64, 25-32. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.006
- Rumsey, J. M., Horwitz, B., Donohue, B. C., Nace, K., Maisog, J. M., & Andreason, P. (1997). Phonological and orthographic components of word recognition. A PET-rCBF study. *Brain*, 120(5), 739-759. doi:10.1093/brain/120.5.739
- Schapiro, A. C., McClelland, J. L., Welbourne, S. R., Rogers, T. T., & Lambon Ralph, M. A. (2013). Why bilateral damage is worse than unilateral damage to the brain. *J Cogn Neurosci*, 25(12), 2107-2123. doi:10.1162/jocn\_a\_00441
- Seo, S. W., Lee, J. M., Im, K., Park, J. S., Kim, S. H., Kim, S. T., . . . Na, D. L. (2012). Cortical thinning related to periventricular and deep white matter hyperintensities. *Neurobiol Aging*, 33(7), 1156-1167. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.12.003
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci*, 9(5), 648-663. doi:10.1162/jocn.1997.9.5.648
- Small, S. A., & Duff, K. (2008). Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron*, 60(4), 534-542. doi:10.1016/j.neuron.2008.11.007
- Smith, E. E., Egorova, S., Blacker, D., Killiany, R. J., Muzikansky, A., Dickerson, B. C., . . . Guttmann, C. R. (2008). Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol*, 65(1), 94-100. doi:10.1001/archneurol.2007.23
- Snowden, J. S., Harris, J. M., Thompson, J. C., Kobylecki, C., Jones, M., Richardson, A. M., & Neary, D. (2018). Semantic dementia and the left and right temporal lobes. *Cortex*, 107, 188-203. doi:10.1016/j.cortex.2017.08.024
- St-Laurent, M., Abdi, H., Burianova, H., & Grady, C. L. (2011). Influence of aging on the neural correlates of autobiographical, episodic, and semantic memory retrieval. *J Cogn Neurosci*, 23(12), 4150-4163. doi:10.1162/jocn\_a\_00079

- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res*, 63(3-4), 289-298. doi:10.1007/s004269900007
- Swardfager, W., Cogo-Moreira, H., Masellis, M., Ramirez, J., Herrmann, N., Edwards, J. D., . . . Black, S. E. (2018). The effect of white matter hyperintensities on verbal memory: Mediation by temporal lobe atrophy. *Neurology*, 90(8), e673-e682. doi:10.1212/WNL.0000000000004983
- Thompson, S. A., Graham, K. S., Patterson, K., Sahakian, B. J., & Hodges, J. R. (2002). Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology*, 16(3), 344-358. doi:10.1037//0894-4105.16.3.344
- Thompson, S. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*, 61(9), 1196-1203. doi:10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8
- Tranel, D. (2006). Impaired naming of unique landmarks is associated with left temporal polar damage. *Neuropsychology*, 20(1), 1-10. doi:10.1037/0894-4105.20.1.1
- Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1997). A neural basis for the retrieval of conceptual knowledge. *Neuropsychologia*, 35(10), 1319-1327. doi:10.1016/s0028-3932(97)00085-7
- Tremblay, P., & Deschamps, I. (2016). Structural brain aging and speech production: a surface-based brain morphometry study. *Brain Struct Funct*, 221(6), 3275-3299. doi:10.1007/s00429-015-1100-1
- Tuladhar, A. M., Reid, A. T., Shumskaya, E., de Laat, K. F., van Norden, A. G., van Dijk, E. J., . . . de Leeuw, F. E. (2015). Relationship between white matter hyperintensities, cortical thickness, and cognition. *Stroke*, 46(2), 425-432. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007146
- Villeneuve, S., Reed, B. R., Madison, C. M., Wirth, M., Marchant, N. L., Kriger, S., . . . Jagust, W. J. (2014). Vascular risk and Aβ interact to reduce cortical thickness in AD vulnerable brain regions. *Neurology*, 83(1), 40-47. doi:10.1212/WNL.0000000000000550

- Villeneuve, S., Reed, B. R., Wirth, M., Haase, C. M., Madison, C. M., Ayakta, N., . . . Jagust, W. J. (2014). Cortical thickness mediates the effect of beta-amyloid on episodic memory. *Neurology*, 82(9), 761-767. doi:10.1212/WNL.0000000000000170
- Visser, M., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *J Cogn Neurosci*, 22(6), 1083-1094. doi:10.1162/jocn.2009.21309
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjogren, M., . . . European Task Force on Age-Related White Matter, C. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 32(6), 1318-1322. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387493>
- <http://stroke.ahajournals.org/content/strokeaha/32/6/1318.full.pdf>
- Waldron, E. J., Manzel, K., & Tranel, D. (2014). The left temporal pole is a heteromodal hub for retrieving proper names. *Front Biosci (Schol Ed)*, 6, 50-57. doi:10.2741/s413
- Wen, W., Sachdev, P. S., Chen, X., & Anstey, K. (2006). Gray matter reduction is correlated with white matter hyperintensity volume: a voxel-based morphometric study in a large epidemiological sample. *Neuroimage*, 29(4), 1031-1039. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.057
- Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2011). Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 68(3), 351-356. doi:10.1001/archneurol.2011.31
- Wirth, M., Villeneuve, S., Haase, C. M., Madison, C. M., Oh, H., Landau, S. M., . . . Jagust, W. J. (2013). Associations between Alzheimer disease biomarkers, neurodegeneration, and cognition in cognitively normal older people. *JAMA Neurol*, 70(12), 1512-1519. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4013
- Woollams, A. M., & Patterson, K. (2018). Cognitive consequences of the left-right asymmetry of atrophy in semantic dementia. *Cortex*, 107, 64-77. doi:10.1016/j.cortex.2017.11.014

- Wyss-Coray, T. (2006). Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med*, 12(9), 1005-1015. doi:10.1038/nm1484
- Ye, B. S., Seo, S. W., Kim, G. H., Noh, Y., Cho, H., Yoon, C. W., . . . Na, D. L. (2015). Amyloid burden, cerebrovascular disease, brain atrophy, and cognition in cognitively impaired patients. *Alzheimers Dement*, 11(5), 494-503 e493. doi:10.1016/j.jalz.2014.04.521
- Zhang, H., Liu, J., & Zhang, Q. (2014). Neural representations for the generation of inventive conceptions inspired by adaptive feature optimization of biological species. *Cortex*, 50, 162-173. doi:10.1016/j.cortex.2013.01.015
- Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*, 12(12), 723-738. doi:10.1038/nrn3114

**Table 1. Demographic and behavioral characteristics of participants**

		<b>Participants (N = 104)</b>	
		<b>Mean (SD)</b>	<b>Range</b>
<b>Demographics</b>	Age (years)	73.31 (6.17)	65.00-92.92
	Education (years)	13.72 (3.27)	9-24
	A $\beta$ burden (Global SUVR)	1.24 (0.17)	1.04-2.03
	WMH (Total ARWMC)	3.17 (3.70)	0-18
	Left hippocampal volume ratio %	0.26 (0.03)	0.11-0.34
	Right hippocampal volume ratio %	0.27 (0.03)	0.15-0.36
	MoCA /30	27.32 (1.95)	23-30
	Full Scale IQ (WAIS-IV)	104.88 (11.92)	78-138
<b>Episodic Memory</b>	GDS /30	3.03 (2.64)	0-10
	Logical Memory II – Delayed recall /25	17.58 (3.11)	7-25
	RAVLT – Delayed recall /15	11.58 (2.39)	6-15
<b>Semantic Memory</b>	Famous People Test – Total score /30	25.27 (3.32)	15-30
	Naming of famous faces/10	7.42 (1.83)	2-10
	Yes-No Questions /20	17.85 (1.87)	13-20
<b>Executive Functions</b>	TMT (D-KEFS) – Switching (s)	103.92 (45.85)	47-345
	WCST – Perseverative responses	20.81 (14.42)	3-63
	d2 – Concentration performance /280	126.40 (30.98)	39-202
	CPT-II – Omissions	3.17 (5.76)	0-36
	Digit Span (WAIS-IV) /48	25.82 (5.03)	14-40
	Arithmetic (WAIS-IV) /22	14.42 (2.86)	8-22
<b>Language</b>	Vocabulary (WAIS-IV) /57	43.37 (7.36)	22-55
	Information (WAIS-IV) /26	13.82 (5.30)	3-24
	Boston Naming Test /30	26.97 (3.00)	17-30
	Semantic verbal fluency 90s – Total correct	23.93 (6.34)	11-46
	Letter verbal fluency 90s – Total correct	19.34 (5.58)	5-44
<b>Processing Speed</b>	Symbol Search (WAIS-IV) /60	24.83 (5.84)	13-40
	Coding (WAIS-IV) /135	56.93 (12.37)	23-93
	TMT (D-KEFS) – Motor speed (s)	33.40 (10.35)	13-71
<b>Visuospatial Abilities</b>	Block Design (WAIS-IV) /66	31.40 (8.17)	20-55
	Matrix Reasoning (WAIS-IV) /26	15.40 (4.35)	6-23
	Judgment of Line Orientation /30	22.36 (4.79)	12-30

**Table 2. Partial correlations between global SUVR, total WMH, hippocampal volume and cognitive domains adjusted for age, sex and education**

	SUVR	WMH	Left Hippocampus	Right Hippocampus
Episodic Memory	<b>-0.331**, p=0.001</b>	-0.034, p=0.735	0.135, p=0.179	<b>0.193, p=0.053</b>
Semantic Memory	0.051, p=0.613	0.023, p=0.819	<b>0.186, p=0.063</b>	0.122, p=0.224
Executive Functions	<b>-0.273**, p=0.006</b>	<b>-0.363**, p=0.000</b>	0.227, p=0.246	-0.009, p=0.931
Language	-0.088, p=0.381	<b>-0.348**, p=0.000</b>	0.024, p=0.809	-0.050, p=0.621
Processing Speed	0.025, p=0.807	-0.060, p=0.550	-0.021, p=0.832	-0.035, p=0.725
Visuospatial Abilities	-0.067, p=0.506	-0.079, p=0.430	0.005, p=0.961	-0.001, p=0.989

\*p < 0.05; \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001; Correlation coefficients with a p-value < 0.10 are highlighted in bold.

**Table 3. Stepwise regression models by cognitive domain**

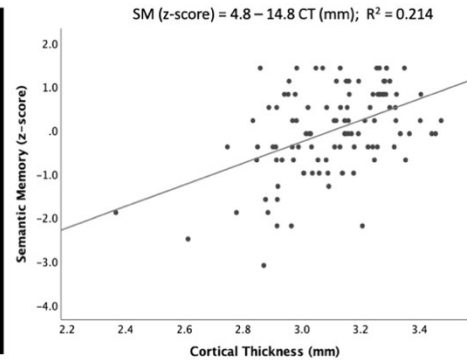
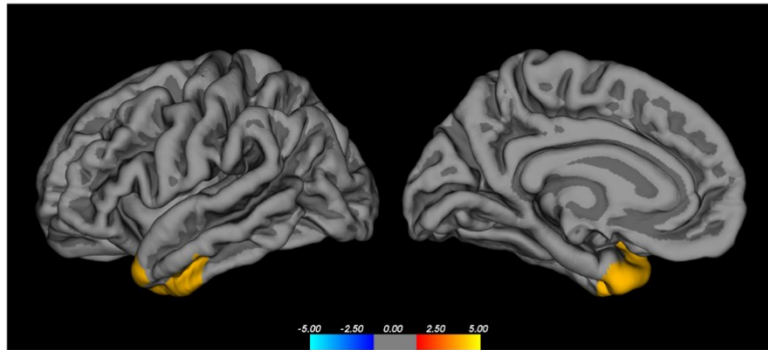
	<b>Significant Predictors</b>	<b>Std. <math>\beta</math> (p-value)</b>	<b>F (p-value)</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Episodic Memory</b>			13.747 (<0.001)	
	A $\beta$ (SUVR)	-0.381 (<0.001)		0.167
	Right hippocampus	0.218 (0.016)		0.214
<b>Semantic Memory</b>			22.595 (<0.001)	
	Left temporal pole CT	0.487 (<0.001)		0.214
	Sex	0.309 (<0.001)		0.309
<b>Executive Functions</b>			21.089 (<0.001)	
	WMH	-0.355 (<0.001)		0.196
	A $\beta$ (SUVR)	-0.281 (0.001)		0.356
	Education	0.294 (<0.001)		0.432
	Age	-0.200 (0.025)		0.460
<b>Language</b>			13.064 (<0.001)	
	WMH	-0.282 (0.003)		0.160
	Education	0.241 (0.005)		0.250
	Left lingual gyrus CT	-0.296 (0.001)		0.303
	Age	-0.233 (0.013)		0.345
<b>Processing Speed</b>			41.578 (<0.001)	
	Age	-0.538 (<0.001)		0.290
<b>Visuospatial Abilities</b>			18.125 (<0.001)	
	Left cuneus CT	-0.405 (<0.001)		0.189
	Sex	-0.334 (<0.001)		0.303
	Age	0.253 (0.002)		0.389
	Education	0.190 (0.018)		0.423

*Note.* Outcomes (cognitive domains) are identified in the first column of the table. Predictors included in the final model are ranked in order of their additive contribution (highest to lowest) to the regression model. R<sup>2</sup>\*100 is the cumulative % of variance explained by each predictor. For the dependent variable of sex, a positive standardized beta ( $\beta$ ) coefficient indicates a female advantage; inversely, a negative coefficient indicates a male advantage.

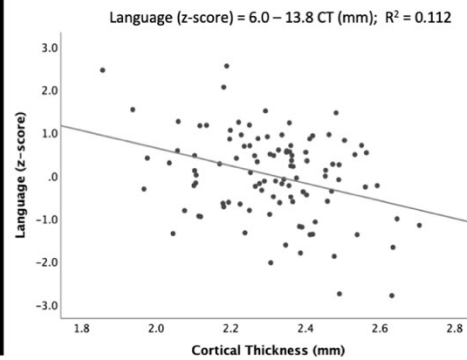
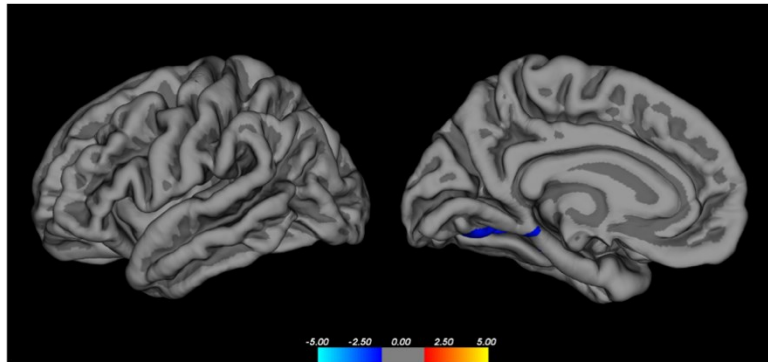


**Figure 1. Statistical maps of cortical thickness and scatter plots displaying associations between cortical thickness and (A) semantic memory, (B) language and (C) visuospatial abilities**

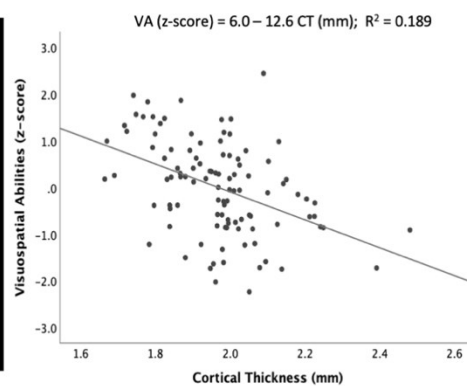
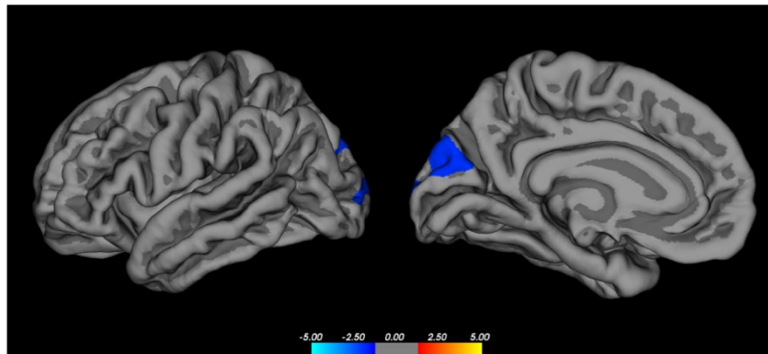
A.



B.



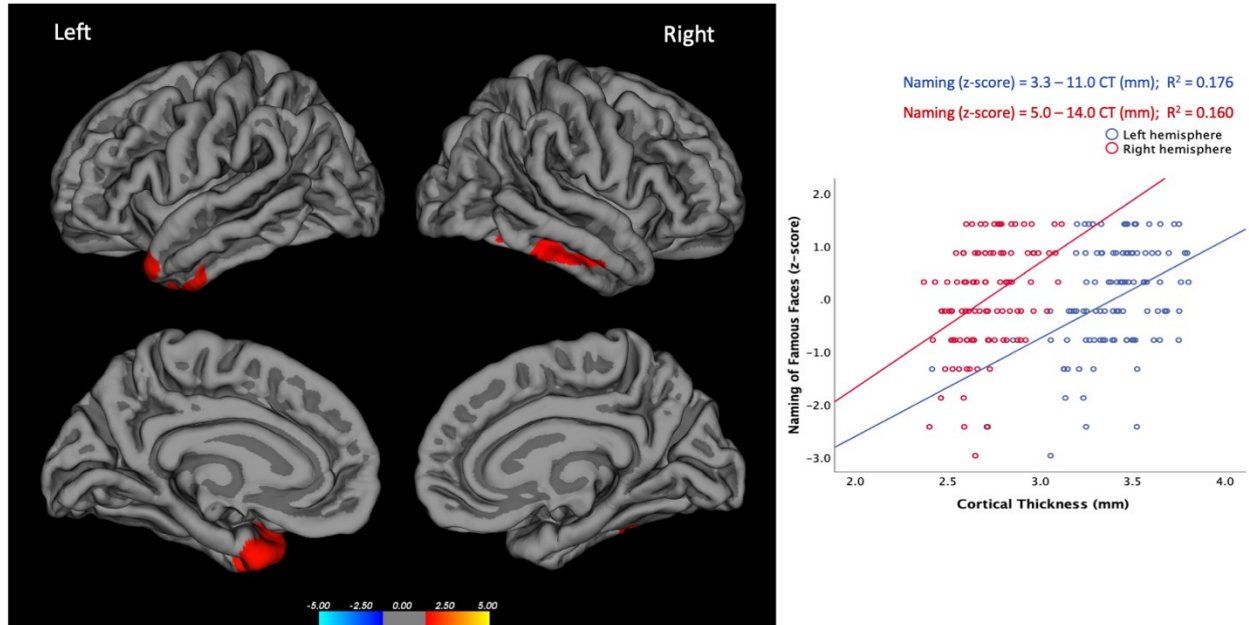
C.



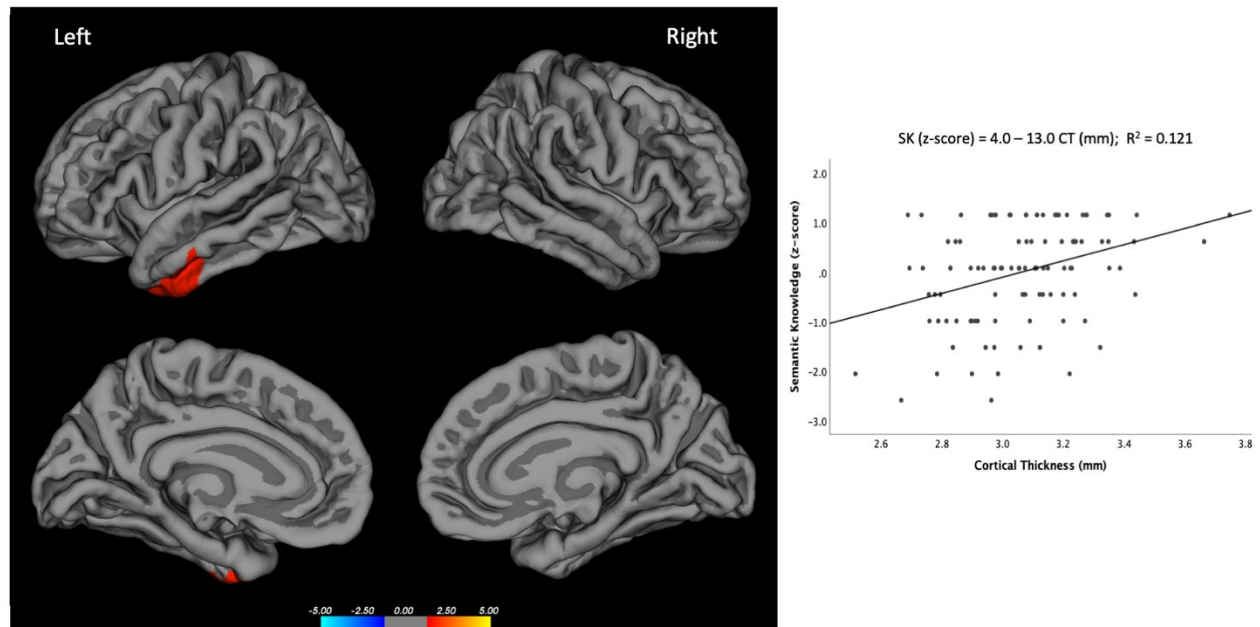
**Legend (Fig. 1):** There were significant associations between cortical thickness and (A) semantic memory (SM) (Talairach coordinates:  $X = -35.2$ ,  $Y = 5.2$ ,  $Z = -26.8$ ), (B) language [Talairach coordinates:  $X = -30.4$ ,  $Y = -47.8$ ,  $Z = -2.5$ ] and (C) visuospatial abilities (VA) [Talairach coordinates:  $X = -7.4$ ,  $Y = -82.0$ ,  $Z = 23.8$ ]. The vertex-wise analyses were adjusted for age, sex and education and were corrected with Monte Carlo simulations at a threshold of 1.3 ( $P < 0.05$ ). The color bar at the bottom is a base-10 logarithmic scale of the P-values  $[-\log_{10}(p)]$  on which cold areas (in blue) indicate negative correlations and warm areas (in red-yellow) indicate positive correlations.

**Figure 2. Statistical maps of cortical thickness and scatter plots displaying associations between cortical thickness and (A) naming of famous faces and (B) semantic knowledge**

A.



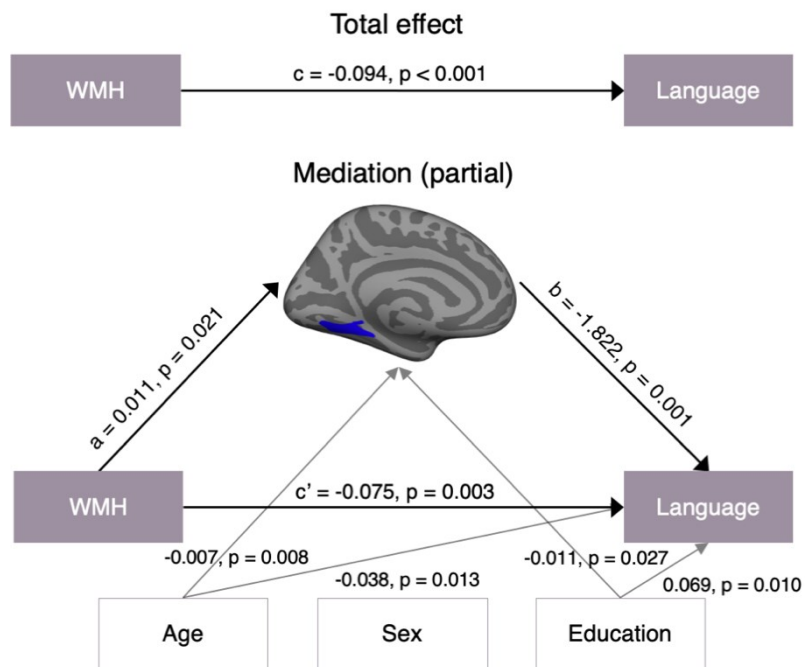
B.



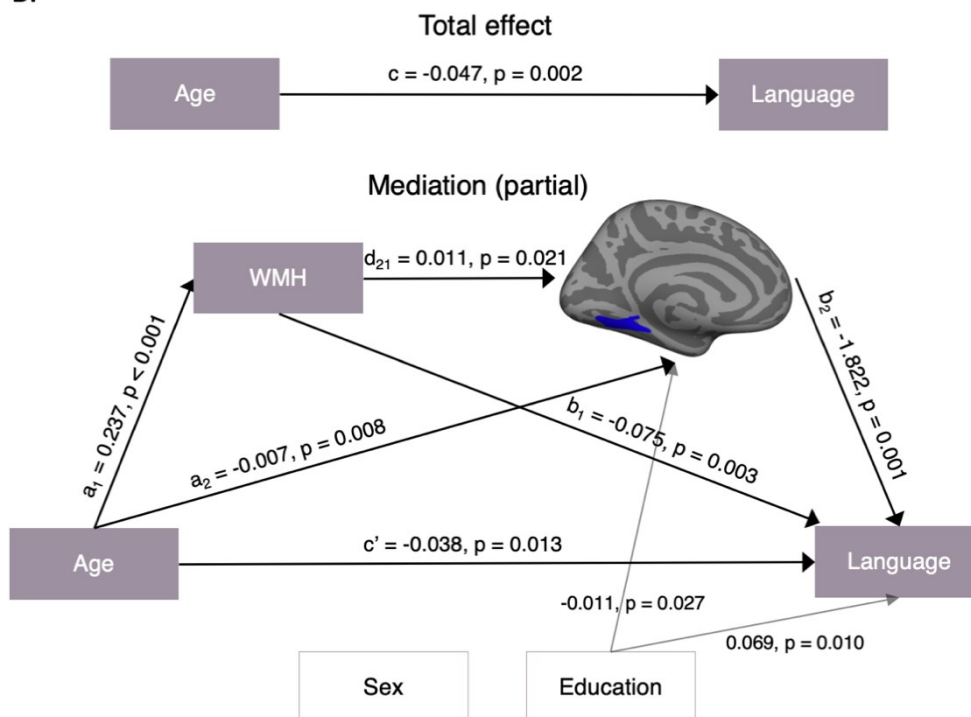
**Legend (Fig. 2):** There were significant associations between cortical thickness and the two components included in the composite measure of semantic memory: (A) naming of famous faces [Talairach coordinates:  $X = -35.7$ ,  $Y = 5.3$ ,  $Z = -26.6$ ;  $X = 51.7$ ,  $Y = -39.2$ ,  $Z = -17.1$ ] and (B) semantic knowledge (SK) [Talairach coordinates:  $X = -32.9$ ,  $Y = -0.9$ ,  $Z = -34.3$ ]. The vertex-wise analyses were adjusted for age, sex and education and were corrected with Monte Carlo simulations at a threshold of 1.3 ( $P < 0.05$ ). The color bar at the bottom is a base-10 logarithmic scale of the P-values  $[-\log_{10}(p)]$  on which cold (blue) areas indicate negative correlations and warm (in red-yellow) areas indicate positive correlations.

**Figure 3. Path models with a significant indirect (mediation) effect**

**A.**



**B.**



**Legend (Fig. 3):** All significant paths at  $P < 0.05$  are represented on Figure 3. WMH = ARWMC total score; cortical thickness = mean (mm) of significant cluster in the left lingual gyrus; language = composite measure (z-score); age = years; education = years

(A) Path a is expressed in SD increment of cortical thickness in the left lingual gyrus associated with an increment of one WMH unit, while path b is expressed in SD decrement of language performance associated with an increment of one cortical thickness unit. Path c (total effect) is expressed in SD decrement in language performance associated with a WMH unit increment. The indirect (mediation) effect of WMH through cortical thickness and the direct effect (path c') of WMH on language performance were both significant, which indicate that cortical thickness within the left lingual gyrus partially mediate the influence of WMH on language. Age, sex and education were included as covariates in the simple mediation model.

(B) Paths  $a_1$  and  $a_2$  are expressed in SD increment in WMH and decrement in cortical thickness associated with an increment of one year of age. Paths  $b_1$  and  $b_2$  are expressed in SD decrement in language performance associated with a one-unit increment in WMH and cortical thickness, respectively. Path  $d_{21}$  is expressed in SD increment in cortical thickness associated with an increase of one WMH unit. Path c (total effect) is expressed in SD decrement in language performance associated with an increment of one year of age. The indirect (mediation) effect of age through both WMH and cortical thickness sequentially and the direct effect (path c') of age on language performance were both significant, indicating a partial mediation. Sex and education were included as covariates in the serial multiple mediation model.

## **Chapitre IV : Discussion générale**

## **4.1 Synthèse des résultats**

### **4.1.1 Mise en contexte et rappel des objectifs**

La présente thèse avait pour but d'examiner les associations entre des marqueurs de pathologie cérébrale associés à la démence, des caractéristiques morphologiques du cerveau et le fonctionnement cognitif chez des adultes âgés de 65 ans et plus ne présentant pas de trouble cognitif. Nous nous sommes intéressés à l'accumulation du peptide A $\beta$ , qui compose le cœur des plaques séniles (i.e., dépôts extracellulaires qui constituent la signature neuropathologique de la MA), et qui serait l'événement central de la pathogenèse de la MA selon l'hypothèse de la cascade amyloïde. La quantification in vivo de la charge A $\beta$  est désormais possible grâce au développement de radiotraceurs TEP se liant spécifiquement à la protéine A $\beta$ , tels que le PIB (utilisé dans cette étude) (Klunk et al., 2004). Les HSB sont des marqueurs de maladie cérébrovasculaire dont le rôle dans la pathogenèse de la MA est de plus en plus reconnu. Il importe de souligner que la charge A $\beta$  et les HSB sont parmi les signes les plus précoces de la maladie, précédant de plusieurs années l'apparition des symptômes cliniques, ont une prévalence élevée dans la population générale et sont associés à des performances cognitives amoindries. Ces caractéristiques font de la charge A $\beta$  et les HSB des cibles de recherche intéressantes dans un contexte de vieillissement normal. L'atrophie hippocampique et corticale, en particulier au niveau du lobe temporal, sont parmi les changements macroscopiques les plus saillants des stades précoces de la MA, et ont aussi été associées au fonctionnement cognitif chez les personnes âgées cognitivement normales.

Dans un premier temps (article 1), nous avons cherché à documenter les associations entre charge A $\beta$  et HSB à travers différents domaines cognitifs tout en tenant compte de variables confondantes, telles que l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Ce premier volet visait à vérifier si la charge A $\beta$  et les HSB, considérés en tant que variables continues, étaient négativement corrélés aux performances à travers différents domaines cognitifs. Un autre objectif important de cette étude était de vérifier la présence d'effets interactifs vs additifs de la charge A $\beta$  et des HSB sur la cognition.



Dans un deuxième temps (article 2), des analyses d'épaisseur corticale et de volume hippocampique ont été réalisées avec la même cohorte d'adultes âgés cognitivement normaux. Ces données d'IRM structurelle se voulaient des mesures indirectes d'atrophie cérébrale. Complémentairement au premier volet, nous nous sommes intéressés aux associations entre le volume hippocampique, l'épaisseur corticale (selon une approche « whole-brain ») et le fonctionnement cognitif, de même qu'à la présence d'effets interactifs vs additifs de ces mesures de morphologie cérébrale avec la charge A $\beta$  et les HSB sur la cognition. L'un des objectifs principaux de cette étude était de vérifier si l'épaisseur corticale (ou le volume hippocampique) dans les régions cérébrales associées aux performances cognitives était une variable médiatrice de la relation entre les marqueurs de pathologie cérébrale (charge A $\beta$  et HSB) et la cognition.

#### **4.1.2 Synthèse des résultats de l'article 1**

La première étude a démontré que la charge A $\beta$  et/ou les HSB dans un groupe de 104 aînés cognitivement normaux étaient négativement associés aux performances cognitives dans la majorité des domaines évalués. En particulier, la charge A $\beta$  et les HSB contribuaient de façon additive à des performances amoindries pour la mémoire de travail et les fonctions langagières, et exerçaient des effets synergiques nuisibles au niveau des fonctions exécutives et attentionnelles; c'est-à-dire que la combinaison des effets des deux biomarqueurs était supérieure à la somme de leurs effets respectifs. De façon intéressante, la mémoire épisodique se démarquait comme le seul domaine cognitif à être expliqué exclusivement par la pathologie A $\beta$ . À l'inverse, la vitesse de traitement de l'information était associée uniquement à l'âge, tandis que les fonctions visuospatiales étaient mieux expliquées par le sexe, l'âge et le nombre d'années de scolarité.

Il était peu surprenant d'observer des corrélations négatives avec l'âge et les performances à travers les sept domaines cognitifs examinés; c'est-à-dire la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, l'attention, le langage, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions visuospatiales. Ce qu'il est intéressant de noter, cependant, c'est que les différences cognitives liées à l'âge étaient médiées, en tout ou en partie, par les marqueurs de pathologie cérébrale (charge A $\beta$  et HSB) pour la mémoire épisodique, la mémoire

de travail, les fonctions exécutives, l'attention et le langage. L'influence négative de l'âge sur la performance passait complètement par la charge A $\beta$  pour la mémoire épisodique, et par les HSB pour les fonctions exécutives et le langage. De plus, la charge A $\beta$  et les HSB médiaient les effets de l'âge sur la mémoire de travail (en totalité) et sur les fonctions attentionnelles (partiellement). De façon générale, les résultats de cette première étude confirment nos hypothèses initiales, bien que certains résultats étaient un peu plus inattendus, comme le fait de dégager des effets des HSB sur les fonctions langagières mais pas pour la vitesse de traitement de l'information. En résumé, cette première étude suggère que le phénomène de vieillissement cognitif s'explique en partie par la présence de pathologie cérébrale associée à la démence chez des personnes âgées cognitivement normales.

#### **4.1.3 Synthèse des résultats de l'article 2**

Il importe d'abord de préciser que, dans le but de limiter la redondance et les comparaisons multiples, les scores composites des fonctions exécutives (i.e., flexibilité mentale), de mémoire de travail et d'attention décrits dans le premier volet ont été regroupés en un score unique des fonctions exécutives dans le second article de la thèse. Nous avons employé des analyses basées sur la surface corticale au niveau du vertex, qui ont l'avantage de se détacher d'une définition « à priori » de régions d'intérêt. Contrairement à ce qui était attendu sur la base de la revue de littérature, il n'y avait pas de relation significative entre les marqueurs de neurodégénérescence (i.e., épaisseur corticale au niveau du vertex et volume hippocampique) et les pathologies cérébrales (i.e., charge A $\beta$  et HSB). De plus, les performances neuropsychologiques n'étaient pas dans l'ensemble associées positivement à l'épaisseur corticale, à l'exception de la mémoire sémantique. À cet égard, l'analyse d'épaisseur corticale d'approche « whole-brain » a mis en évidence une corrélation positive entre la mémoire sémantique et l'épaisseur corticale dans la région du lobe temporal antérieur (LTA) gauche, de sorte qu'un cortex plus mince dans cette région prédisait un niveau de performance amoindri pour la mémoire sémantique. Plus spécifiquement, des sous-régions distinctes du LTA gauche étaient associées de façon différentielle aux deux composantes de la tâche de mémoire sémantique, lesquelles faisaient appel à des processus cognitifs à la fois communs et distincts. Ces deux composantes reposaient en partie sur le traitement et la reconnaissance de visages de

personnes célèbres, mais seule la composante « dénomination » engageait des stratégies de recherche lexico-sémantique, alors que la composante « connaissances sémantiques » se rapportait à l'intégrité du stock sémantique sur les personnes célèbres (e.g., faits biographiques, carrière, événements marquants, etc.). Les deux composantes de la mémoire sémantique étaient positivement associées à l'épaisseur corticale du LTA gauche, mais la composante de dénomination de visages était positivement associée à l'épaisseur corticale au niveau du gyrus inféro-temporal droit également. Le volume de l'hippocampe, ainsi que la pathologie A $\beta$  contribuaient de façon additive à la mémoire épisodique; c'est-à-dire qu'un volume hippocampique réduit et une charge A $\beta$  élevée prédisaient une performance plus faible.

Dans un autre ordre d'idées, les analyses d'épaisseur corticale ont aussi mis en relief des associations négatives entre les fonctions langagières et visuospatiales et l'épaisseur corticale du gyrus lingual gauche et du cunéus gauche, respectivement. Par ailleurs, l'épaisseur corticale du gyrus lingual gauche était positivement corrélée aux HSB et médiait partiellement la relation négative entre HSB et fonctions langagières. Ces données vont dans le sens inverse de nos hypothèses de départ, selon lesquelles les effets délétères de la charge A $\beta$  et des HSB sur la cognition s'expliqueraient par une atrophie cérébrale secondaire à ces pathologies. Dans cette étude, cependant, ni la charge A $\beta$  ou les HSB n'étaient associés à un amincissement cortical ou à un volume hippocampique réduit. En réponse à une autre question centrale à cette étude, il n'y avait pas d'interaction entre les marqueurs de neurodégénérescence et les pathologies cérébrales sur la cognition.

## **4.2 Interprétation théorique des résultats**

### **4.2.1 La charge bêta-amyloïde dans le vieillissement cognitif**

De façon générale, les études A $\beta$ -TEP in vivo ont mis en évidence des associations plus robustes entre la charge A $\beta$  et la mémoire épisodique qu'avec tout autre domaine cognitif investigué (Duke Han, Nguyen, Stricker, & Nation, 2017; Hedden et al., 2013). Par ailleurs, le déclin graduel et insidieux de la mémoire épisodique est reconnu comme la signature clinique des stades

asymptomatique, prodromal et débutant de la MA (Backman, Jones, Berger, Laukka, & Small, 2005; Greene et al., 1996; Small, Mobly, Laukka, Jones, & Backman, 2003). Allant dans ce sens, les résultats de la présente thèse ont montré que la pathologie A $\beta$  était le prédicteur le plus important de la mémoire épisodique (i.e., rappels libres différés), et que la sévérité de la pathologie A $\beta$  (taux de rétention PIB global) médiait les différences de performance en mémoire épisodique liées à l'âge. Bien que dans une moindre mesure que la pathologie A $\beta$ , le volume de l'hippocampe droit avait une valeur prédictive additive à la charge A $\beta$  pour expliquer la variance en mémoire épisodique; c'est-à-dire qu'une charge A $\beta$  élevée et un volume hippocampique réduit prédisaient des performances plus faibles en rappel différé. Ceci est compatible avec les résultats d'une étude longitudinale rapportant une contribution additive de la charge A $\beta$  et du volume hippocampique au niveau de la progression clinique de la MA (Huijbers et al., 2015), ainsi que d'une étude transversale dans laquelle la pathologie A $\beta$  était négativement associée à la mémoire épisodique chez des aînés cognitivement normaux et des patients TCL, et ce indépendamment du volume des hippocampes (Chetelat et al., 2011).

Contrairement à l'étude de Huijbers et collègues (2015) et à un corpus de travaux sur des personnes âgées cognitivement normales (Bourgeat et al., 2010; Chetelat et al., 2012; Oh, Madison, Villeneuve, Markley, & Jagust, 2014), notre étude ne montrait pas de corrélation significative entre les dépôts A $\beta$  et les mesures d'IRM anatomique (i.e., volume hippocampique et épaisseur corticale). La question de la relation entre pathologie A $\beta$  et atrophie cérébrale dans la population générale demeure néanmoins ouverte, plusieurs études, y compris la nôtre, ne rapportant pas d'association significative (Josephs et al., 2008; Whitwell et al., 2013; Wirth, Madison, et al., 2013). De ce fait, les résultats de cette thèse ne prêtent pas appui à l'hypothèse de plus en plus répandue selon laquelle l'impact nuisible de la pathologie A $\beta$  sur la mémoire épisodique chez des personnes âgées cognitivement normales est médié par une atrophie des hippocampes et des lobes temporaux (Mattsson et al., 2015; Mormino et al., 2009; Villeneuve, Reed, Wirth, et al., 2014). Néanmoins, la possibilité qu'une charge A $\beta$  élevée prédisait une perte de volume cérébral accentuée à plus long terme ne peut être écartée sur la base de nos données transversales. Dans une étude longitudinale chez des aînés cliniquement normaux, le statut A $\beta$  n'était pas associé aux mesures d'IRM structurelle du scan initial, mais un statut A $\beta$ + prédisposait

à une atrophie hippocampique plus importante au terme d'une période de suivi de 18 mois (Andrews et al., 2013).

Il importe également de rappeler que la mémoire épisodique a reçu plus d'attention que les autres sphères du fonctionnement cognitif dans les études A $\beta$ -TEP, ce qui est susceptible de contribuer à la plus grande fréquence de résultats probants pour ce domaine spécifique dans la littérature. Outre la mémoire épisodique, la charge A $\beta$  était aussi négativement associée à la mémoire de travail, les fonctions exécutives (i.e., flexibilité mentale) et les fonctions attentionnelles. Ces résultats sont globalement compatibles avec ceux d'une vaste méta-analyse démontrant que la charge A $\beta$  était inversement corrélée (en ordre d'importance; taille d'effet plus grande à plus petite) à la cognition globale, aux fonctions visuospatiales, à la vitesse de traitement de l'information, à la mémoire épisodique et aux fonctions exécutives dans les études transversales chez des personnes âgées sans trouble cognitif (Baker et al., 2017). Cette même méta-analyse montrait que la charge A $\beta$  permettait de prédire le déclin de la cognition globale, de la mémoire sémantique, des fonctions visuospatiales et de la mémoire épisodique à partir d'études longitudinales.

#### **4.2.2 La perspective vasculaire : rôle des hypersignaux de la substance blanche**

Les résultats de cette thèse mettent en évidence le rôle non négligeable des HSB dans le vieillissement cognitif. En effet, nous avons démontré que les HSB jouaient le rôle de médiateur des différences cognitives liées à l'âge pour une majorité de fonctions cognitives (i.e., mémoire de travail, flexibilité mentale, attention et langage) chez des individus exempts de trouble cognitif. Ces résultats sont compatibles avec les conclusions d'une méta-analyse mettant en relation la progression des HSB avec un déclin de l'intelligence générale, des fonctions exécutives et de l'attention (Kloppenborg et al., 2014) et vont dans le même sens qu'un vaste ensemble de données transversales et longitudinales montrant que les lésions de la substance blanche perturbent de façon prédominante les fonctions dépendant de l'intégrité des boucles cortico-sous-corticales frontales (O'Sullivan et al., 2004; Prins & Scheltens, 2015; van den Berg et al., 2018). Plusieurs travaux s'étant penchés sur les répercussions cognitives des HSB mettent aussi en relief un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (Brugulat-Serrat et al.,

2020; Gunning-Dixon & Raz, 2000; Tiehuis et al., 2008; van den Heuvel et al., 2006; Wright et al., 2008). Ceci est cohérent avec la fonction première des axones myélinisés (qui composent la substance blanche) qui est d'assurer la propagation du potentiel d'action permettant la transmission neuronale (Burgmans et al., 2011; Rama, Zbili, & Debanne, 2018). L'hypothèse prévalente selon laquelle les HSB entraînent un ralentissement psychomoteur n'est pas supportée par les résultats de cette thèse. Dans l'ensemble, nos données appuient tout de même la notion que les HSB exercent des effets hétérogènes sur le fonctionnement cognitif.

Une autre découverte quelque peu inusitée était l'association négative entre les HSB et les fonctions langagières, qui médiait en totalité les effets de l'âge sur le langage. De façon intéressante, des effets délétères des HSB sur les performances à une épreuve de dénomination sous confrontation (i.e., Boston Naming Test) ont été rapportés dans quelques études (Hilal et al., 2020; Vemuri et al., 2011). À ce propos, il importe de rappeler que le Boston Naming Test faisait partie de notre mesure composite des fonctions langagières. Bien que la question de l'impact des HSB sur les fonctions langagières ait été peu investiguée, plusieurs chercheurs ont cherché à définir un « réseau cérébral du langage » en utilisant des techniques de connectivité fonctionnelle, de stimulation magnétique transcrânienne et de tractographie des fibres de la substance blanche (Damasio, Tranel, Grabowski, Adolphs, & Damasio, 2004; Ferstl, Neumann, Bogler, & von Cramon, 2008; Friederici & Gierhan, 2013; Glasser & Rilling, 2008; Negwer et al., 2017). Ces travaux modernes suggèrent que les corrélats neuroanatomiques du langage sont plus distribués spatialement que ne l'avait conçu le modèle classique de Broca-Wernicke-Lichtheim-Geschwind qui postulait que les fonctions langagières reposent sur l'intégrité de deux régions clés; l'aire de Broca (*pars opercularis* et *pars triangularis* du gyrus frontal inférieur gauche) et l'aire de Wernicke (jonction temporo-pariétale du gyrus temporal postérieur moyen gauche) (Broca, 2011; Geschwind, 1970; Lichtheim, 1885; Wernicke, 1970). Cette conception « localisationniste » du langage est en effet de plus en plus délaissée au profit d'une vision plus globaliste reconnaissant les fonctions langagières comme des processus cognitifs complexes sous-tendus par un vaste réseau de régions cérébrales interconnectées (Tremblay & Dick, 2016). Ainsi, la présence d'anomalies de la substance blanche est susceptible de mener à des atteintes du langage en compromettant la connectivité de ce réseau hautement complexe. Allant dans ce

sens, le rôle d'altérations de la substance blanche, notamment dans les aires du langage de l'hémisphère gauche, suscite un intérêt croissant dans les modèles étiologiques de la dyslexie développementale (Cui, Xia, Su, Shu, & Gong, 2016; Langer et al., 2017; Rimrodt, Peterson, Denckla, Kaufmann, & Cutting, 2010; Vanderauwera, Wouters, Vandermosten, & Ghesquiere, 2017; Zhao, Thiebaut de Schotten, Altarelli, Dubois, & Ramus, 2016)

Le réseau cérébral du langage dans la MA est un aspect relativement peu développé dans la littérature. Certaines études montrent que la présence de difficultés touchant les aspects lexico-sémantiques du langage dans la MA et le TCL a été mis en relation avec des changements structuraux et fonctionnels au sein de régions spécifiques appartenant au « réseau sémantique » (Barbeau et al., 2012; Benoit et al., 2017; Langlois, Joubert, Benoit, Dostie, & Rouleau, 2016; Pineault et al., 2018). La notion de réseau sémantique est appuyée par un modèle neuroanatomique selon lequel les propriétés sensorielles, motrices et linguistiques des stimuli convergent vers des zones d'intégration (situées bilatéralement dans le LTA) responsables du traitement de l'information à un niveau transmodal et abstrait (i.e., sémantique) (Patterson, Nestor, & Rogers, 2007; Ralph, Jefferies, Patterson, & Rogers, 2017). Certaines données suggèrent que le faisceau unciné (i.e., voie ventrale), qui connecte le LTA au cortex préfrontal, serait une voie impliquée dans le traitement sémantique de l'information (Holland & Lambon Ralph, 2010). En revanche, selon une étude récente, la capacité *d'accéder* aux représentations lexico-sémantiques stockées en mémoire (processus de nature exécutive) reposerait en grande partie sur l'intégrité du faisceau arqué (i.e., voie dorsale), un ensemble de fibres axonales reliant les aires de Broca et de Wernicke (Hoffman et al., 2017). Rappelons toutefois que les avancées en recherche soutiennent que de nombreux autres faisceaux de fibres nerveuses participent à divers processus langagiers (Dick, Bernal, & Tremblay, 2014). En définitive, nos résultats font valoir la pertinence d'évaluer l'impact des HSB sur les différentes sphères du langage, une avenue qui demeure largement inexplorée.

L'implication des HSB dans le phénomène de vieillissement cognitif, ainsi que la présence d'effets tantôt additifs (i.e., mémoire de travail), tantôt synergiques (i.e., fonctions exécutives et attention), de la combinaison des HSB et de la charge A $\beta$ , suggèrent que les marqueurs de pathologie cérébrovasculaire contribuent à la pathogenèse de la MA, ou du moins à l'expression

clinique de la maladie. L'état actuel de la recherche reconnaît de plus en plus le rôle des anomalies neurovasculaires dans la MA; par ailleurs, des données probantes suggèrent que la dysrégulation vasculaire est le premier événement pathogénique observable dans le décours temporel de la MA, précédant l'accumulation A $\beta$  qui est classiquement posée comme l'élément initial de la pathogenèse (Iturria-Medina et al., 2016). Malgré ces avancées théoriques, les indices de pathologie vasculaire occupent encore une place effacée par rapport aux biomarqueurs plus conventionnels de la MA. Le système de classification biologique de la MA récemment proposé par le *National Institute on Aging-Alzheimer's Association*, le système Amyloïde/Tau/Neurodégénérescence (A/T/N), incorpore trois catégories de biomarqueurs : les biomarqueurs de pathologie A $\beta$  (A $\beta$ -TEP ou réduction de A $\beta$  42 dans le LCR), les biomarqueurs de tauopathie (augmentation de t-tau dans le LCR, tau-TEP) et les biomarqueurs de neurodégénérescence (augmentation de tau dans le LCR, anomalies métaboliques à la TEP, changements structuraux à l'IRM). Dans ce système, chacune des trois catégories de biomarqueurs est dichotomisée selon un statut positif ou négatif (Jack et al., 2016). Sur la base de la littérature existante et des travaux de la présente thèse, nous sommes d'avis qu'il serait souhaitable d'ajouter une quatrième catégorie de biomarqueurs, soit les marqueurs de maladie cérébrovasculaire (e.g., HSB, lacunes, intégrité des fibres de la substance blanche, etc.). L'ajout de paramètres de maladie cérébrovasculaire avait d'ailleurs été suggéré par les auteurs du système A/T/N, mais ceux-ci déploraient un manque de standardisation des systèmes de quantification des pathologies vasculaires, rendant l'inclusion de cette catégorie biologique difficile sur le plan pratique. Néanmoins, il importe de mentionner que des efforts considérables ont été déployés dans la définition d'une terminologie et de procédures d'imagerie cérébrale standardisées se rapportant aux marqueurs de maladies des petits vaisseaux cérébraux, dont le STRIVE (*STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging*) (Wardlaw et al., 2013).

#### **4.2.3 Épaisseur corticale et volume hippocampique comme marqueurs de neurodégénérescence**

Les résultats de l'article 2, qui incorporait des mesures d'épaisseur corticale « whole-brain » et de volume hippocampique, n'apportent aucun argument en faveur de notre hypothèse



de départ postulant que les changements cognitifs associés aux biomarqueurs primaires de la démence (i.e., charge A $\beta$  et HSB) seraient médiés par une atrophie cérébrale. Plus encore, il n'y avait pas de corrélation positive entre les performances cognitives et l'épaisseur corticale, à l'exception du domaine de la mémoire sémantique reliée aux personnes célèbres qui était associé à l'épaisseur dans la région du LTA gauche. Ce dernier résultat est intéressant pour plusieurs raisons; 1) premièrement, les preuves empiriques s'accumulent à l'effet que le déclin de la mémoire sémantique, à l'instar du déclin de la mémoire épisodique, serait l'une des premières manifestations cliniques sur le continuum pathogénique de la MA; 2) deuxièmement, la mémoire sémantique des personnes célèbres serait une classe sémantique touchée de façon disproportionnée dans les stades débutants de la MA et de la variante sémantique de l'aphasie primaire progressive (APPvs) communément appelée démence sémantique; 3) troisièmement, nos résultats sont compatibles avec des données neuropsychologiques et de neuroimagerie démontrant que le LTA constitue une zone d'intégration des connaissances sémantiques à un niveau conceptuel transmodal (Abel et al., 2015; Lambon Ralph, Ehsan, Baker, & Rogers, 2012; Ralph et al., 2017; Visser, Jefferies, & Lambon Ralph, 2010). À notre connaissance, cependant, nous sommes les premiers à mettre en évidence un lien entre la mémoire sémantique et le LTA chez des personnes âgées cognitivement normales. Les deux dimensions composant le score global de mémoire sémantique (i.e., dénomination de visages célèbres et connaissances sémantiques sur les personnes célèbres) corrôlaient positivement avec l'épaisseur corticale du LTA, mais seule la dénomination de visages impliquait aussi l'hémisphère droit (gyrus temporal inférieur). Cette dissociation est conciliable avec des travaux avançant un rôle spécifique du pôle temporal gauche pour la dénomination d'entités sémantiquement uniques telles que les noms propres, et du LTA droit pour la reconnaissance et l'identification de visages.

Dans la seconde étude de cette thèse, le volume de l'hippocampe droit contribuait à la mémoire épisodique de façon indépendante à la charge A $\beta$  (i.e., effets additifs), de sorte qu'un faible volume hippocampique et une charge A $\beta$  élevée étaient associés à des performances moindres. Cependant, ces résultats étaient peu robustes en ce qui concerne le volume hippocampique, qui de plus n'était associé ni à la pathologie A $\beta$ , ni à la sévérité des HSB. De ce fait, nos résultats sont discordants avec ceux d'études antérieures suggérant que le déclin de la

mémoire épisodique chez des aînés normaux et des patients TCL est une conséquence de l'atrophie hippocampique secondaire à la pathologie A $\beta$  (Mormino et al., 2009; Storandt, Mintun, Head, & Morris, 2009). La présence de corrélations négatives entre la cognition et l'épaisseur corticale dans certaines régions cérébrales postérieures était aussi une découverte inattendue. D'abord, les fonctions visuospatiales étaient négativement associées à l'épaisseur corticale du cunéus gauche. Bien qu'une hypoperfusion dans cette région spécifique ait été rapportée chez des patients TCL amnésiques (Ding et al., 2014), il existe très peu de données empiriques mettant en relation des changements structuraux dans le cunéus avec une détérioration des fonctions visuospatiales. D'autre part, le langage corrélait négativement avec l'épaisseur corticale du gyrus lingual gauche, lequel corrélait positivement avec les HSB.

Bien que le rôle gyrus lingual a surtout été mis en relation avec des processus de traitement visuel et avec la mémoire visuelle (Bogousslavsky, Miklossy, Deruaz, Assal, & Regli, 1987; Olivetti Belardinelli et al., 2009), des données indiquent que cette structure jouerait aussi un rôle dans certaines fonctions cognitives supérieures telles que la pensée divergente, la fluidité idéationnelle et la similarité sémantique (Jauk, Neubauer, Dunst, Fink, & Benedek, 2015; Jung et al., 2010; Zhang, Liu, & Zhang, 2014). De tels rapprochements entre ces processus cognitifs et le gyrus lingual sont particulièrement intéressants considérant que notre mesure composite de langage incluait deux épreuves de fluence verbale, l'une sous contrainte formelle (i.e., mots débutant par la lettre « P ») et l'autre sous contrainte sémantique (i.e., animaux). À l'examen neuropsychologique, la fluence verbale consiste à produire le plus grand nombre possible de réponses verbales différentes en un temps donné. La fluence verbale repose donc en grande partie sur la pensée divergente et la fluidité idéationnelle, qui sont les processus cognitifs sous-tendant la génération d'idées créatives (Silvia, Beaty, & Nusbaum, 2013; Vannorsdall, Maroof, Gordon, & Schretlen, 2012). De plus, des travaux en IRM fonctionnelle et en TEP ont montré que le gyrus lingual était spécifiquement activé lors de la dénomination de stimuli présentés en modalité visuelle (Chouinard & Goodale, 2010; Heath et al., 2012; Mechelli, Humphreys, Mayall, Olson, & Price, 2000); or, notre mesure composite de langage comportait justement une tâche de dénomination d'images. Il est ainsi vraisemblable que l'association observée entre le gyrus

lingual et le langage soit médiée par les habiletés cognitives susmentionnées plutôt que par les aspects purement langagiers de ces tâches.

Bien que difficiles à expliquer à première vue, les relations inverses entre l'épaisseur corticale et la cognition pourraient être attribuables à un phénomène d'épaississement cortical. Certaines études ont mis en évidence une « hypertrophie neuronale » dans le cortex postérieur (incluant le cortex visuel primaire), le gyrus cingulaire et les hippocampes chez des adultes asymptomatiques présentant des marqueurs pathologiques primaires de la MA (Iacono et al., 2009; Iacono et al., 2008; Riudavets et al., 2007). Rappelons que, de façon générale, les HSB ont plutôt été associés à un amincissement du cortex. Il n'est toutefois pas rare de retrouver l'association inverse (i.e., épaississement cortical en présence de HSB) dans des régions cérébrales bien circonscrites, ce qui pourrait refléter un phénomène compensatoire d'hypertrophie en réaction à la présence de lésions de la substance blanche (Grady, Furey, Pietrini, Horwitz, & Rapoport, 2001; Reid et al., 2010; Tuladhar et al., 2015). Certaines hypothèses physiopathologiques ont été formulées pour expliquer l'existence de relations paradoxales entre les pathologies cérébrales liées à la démence (i.e., charge A $\beta$  et HSB) et l'épaisseur corticale dans les stades préclinique et prodromal de la démence; les explications dominantes sont celles d'une réponse neuroinflammatoire (Batzu, Westman, Pereira, & Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2020; Montal et al., 2018) et de mécanismes compensatoires en réaction à des dommages neuronaux (Ashraf, Fan, Brooks, & Edison, 2015; O'Brien et al., 2009). Néanmoins, de telles hypothèses demeurent largement hypothétiques et devront être soumises à une investigation plus systématique dans des études futures. De plus, l'utilisation de techniques de segmentation automatique de la matière grise en présence d'anomalies de la substance blanche prêterait le flanc à un phénomène d'inflation erronée du volume cérébral (Levy-Cooperman, Ramirez, Lobaugh, & Black, 2008), ce qui incite à une certaine réserve dans l'interprétation de résultats de cette nature. Toutefois, cette problématique a surtout été décrite dans le contexte d'analyses volumétriques; peu de travaux ont démontré de façon explicite l'influence des HSB sur la précision des mesures d'épaisseur corticale (Magon et al., 2014; Shiee et al., 2014).

#### 4.2.4 Implications sur la séquence des événements pathologiques

L'hypothèse de la cascade amyloïde présume que l'accumulation extracellulaire du peptide A $\beta$  est l'événement pathologique initial d'une cascade neurochimique convergeant vers des processus de neurodégénérescence, puis une atrophie cérébrale (Hardy & Higgins, 1992). Bien que la cascade amyloïde soit l'approche explicative dominante de la MA depuis plusieurs décennies, cette théorie est aujourd'hui de plus en plus critiquée, étant perçue par plusieurs membres de la communauté scientifique comme une représentation réductrice de la pathogenèse de la MA. S'appuyant sur la cascade amyloïde et sur des études neuropathologiques post-mortem, Jack et collègues (2010) ont proposé un modèle théorique selon lequel les marqueurs clinico-biologiques de la MA évolueraient selon la séquence temporelle suivante: accumulation A $\beta$   $\rightarrow$  DNF  $\rightarrow$  atrophie cérébrale  $\rightarrow$  symptômes cognitifs. Toutefois, les résultats de la présente thèse ne s'imbriquent pas parfaitement dans cette temporalité, et suggèrent qu'une portion du déclin infra-clinique secondaire aux pathologies associées à la MA précède l'atrophie cérébrale. En effet, l'absence de relation significative entre les biomarqueurs pathologiques primaires (i.e., charge A $\beta$  et HSB) et les marqueurs de neurodégénérescence (i.e., atrophie corticale et hippocampique) implique que les biomarqueurs pathologiques primaires associés à la démence peuvent induire une détérioration subtile de la cognition en l'absence d'atrophie cérébrale identifiable. Ceci va à l'encontre d'un ensemble de travaux suggérant que l'impact de la charge A $\beta$  et des HSB sur la cognition passe inévitablement par des changements cérébraux structuraux (Ewers et al., 2012; Fein et al., 2000; Mungas et al., 2001; Ye et al., 2015). En revanche, nos résultats s'intègrent bien au sens d'un modèle spatio-temporel de la MA plus récent construit sur la base de données empiriques. Ce modèle propose qu'une détérioration subtile de la cognition peut être détectée avant l'apparition de marqueurs de neurodégénérescence tels que l'accumulation intracellulaire de la protéine tau et l'atrophie cérébrale, alors que les phénomènes de dysfonction vasculaire et d'agrégation A $\beta$  précèdent ces changements de plusieurs années (Iturria-Medina et al., 2016).

Nos résultats viennent s'ajouter à un bassin de données empiriques suggérant que le déclin cognitif est sous-tendu par l'interaction de trajectoires physiopathologiques distinctes plutôt qu'une voie pathologique unidirectionnelle (Chetelat, 2013b; Iturria-Medina et al., 2017;

Jack, Wiste, Weigand, et al., 2013; Knopman et al., 2013; Mormino et al., 2014; Small & Duff, 2008). Par ailleurs, plusieurs études ont documenté l'existence d'effets distincts des pathologies cérébrales primaires et de la neurodégénérescence sur la cognition (Arvanitakis et al., 2016; Nelson, Braak, & Markesbery, 2009; Ye et al., 2015). De telles observations ouvrent la porte à une réflexion nouvelle sur les mécanismes sous-tendant les pertes cognitives indépendantes de changements structuraux. Bien que largement hypothétiques, certains processus physiopathologiques ont été proposés. Par exemple, au niveau cellulaire, l'accumulation du peptide A $\beta$  provoquerait des anomalies mitochondriales et une réponse inflammatoire qui, à travers une cascade moléculaire, entraîneraient un dysfonctionnement synaptique (Chen & Yan, 2007; Meraz-Rios, Toral-Rios, Franco-Bocanegra, Villeda-Hernandez, & Campos-Pena, 2013; Reddy et al., 2010). Par ailleurs, la perte synaptique surviendrait avant la mort neuronale (Jackson et al., 2017; Scheff, Price, Schmitt, & Mufson, 2006) et serait le meilleur corrélât du déclin des fonctions cognitives dans la MA (Blennow, Bogdanovic, Alafuzoff, Ekman, & Davidsson, 1996; de Wilde, Overk, Sijben, & Masliah, 2016; DeKosky & Scheff, 1990; Selkoe, 2002; Terry et al., 1991). Ces découvertes ont motivé le développement de nouvelles méthodes permettant de mesurer la densité synaptique, lesquelles représentent une avenue prometteuse à des fins de de recherche clinique et de dépistage (Cai, Li, Matuskey, Nabulsi, & Huang, 2019; Chen et al., 2018; Colom-Cadena et al., 2020). D'autre part, des travaux suggèrent que des changements métaboliques (notamment un hypométabolisme), lesquels peuvent être identifiés très tôt dans la pathogenèse de la MA, sont susceptibles de contribuer aux premiers changements cognitifs observés dans la maladie (Cunnane et al., 2011; Mosconi et al., 2005). Les dommages vasculaires, tels que les lésions de la substance blanche, seraient quant à eux une cause plus directe de déficits cognitifs en perturbant les boucles corticales et cortico-sous-corticales (Gabrieli, 1996; Kim et al., 2015; Reijmer et al., 2013; Smith et al., 2011). Des dommages au système cholinergique induits par des lésions vasculaires stratégiques seraient aussi des médiateurs de déclin cognitif (Behl et al., 2007; Maurer & Williams, 2017; Richter et al., 2017).

#### **4.2.5 Trajectoires physiopathologiques indépendantes vs interactives**

Dans la présente thèse, la charge amyloïde et les HSB (considérés en tant que variables continues) n'étaient pas corrélés l'un à l'autre, ce qui appuie la notion de trajectoires

physiopathologiques d'étiologie indépendante (Haight et al., 2013; Hedden et al., 2012). Certaines données neuropsychologiques et neuroanatomiques mettent en lumière le rôle distinct de ces biomarqueurs. Par exemple, dans une étude A $\beta$ -TEP longitudinale chez des patients TCL, la mémoire épisodique verbale et visuelle était inversement corrélée à la charge A $\beta$  et à l'amincissement du cortex temporo-pariétal, tandis que les fonctions exécutives corrélaient négativement avec le nombre de lacunes (i.e., un marqueur de maladie cérébrovasculaire au même titre que les HSB) et à l'amincissement du cortex fronto-pariétal (Kim et al., 2016). En contrepartie, la présence d'effets d'interaction synergiques de ces deux pathologies au niveau des fonctions exécutives et de l'attention dans nos travaux suggère qu'à leur point de rencontre, ces trajectoires d'origine distincte se façonnent mutuellement de manière à produire des atteintes cognitives qui surpassent la somme de leurs effets respectifs.

À notre connaissance, ces travaux sont les premiers à démontrer la présence d'une interaction synergique de la charge A $\beta$  et des HSB sur la cognition dans un contexte de vieillissement normal, bien qu'un tel phénomène ait été avancé sur une base théorique (Zekry et al., 2002). Jusqu'ici, les études ayant adopté une démarche empirique pour vérifier la présence d'interactions entre ces deux pathologies sur la cognition ont rapporté des effets additifs plutôt qu'interactifs (Lo et al., 2012; Vemuri et al., 2015). Une telle conception est soutenue par l'indépendance de la charge A $\beta$  et des HSB chez les aînés cognitivement normaux (Hedden et al., 2012; Knopman et al., 2013; Roseborough, Ramirez, Black, & Edwards, 2017), tandis que ces biomarqueurs seraient plus souvent inter-corrélés chez les patients MA (Barber et al., 1999; Bowen, Barker, Loewenstein, Sheldon, & Duara, 1990; Zhou, Yu, Duong, & Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2015). Il a par ailleurs été suggéré qu'en présence de pathologie A $\beta$  sous-jacente, les HSB constituent une seconde atteinte cérébrale ayant pour effet de précipiter l'expression clinique de la MA (Provenzano et al., 2013).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour expliquer comment les anomalies neurovasculaires et l'accumulation A $\beta$  s'alimentent de façon réciproque. Par exemple, la tauopathie secondaire aux dépôts A $\beta$  faciliterait le développement des HSB de façon directe par la mort cellulaire et de façon indirecte en perturbant le transport axonal antérograde

(McAleese et al., 2015). À leur tour, les HSB favoriseraient la neurodégénérescence en induisant un stress oxydatif, une réponse inflammatoire et une hypoperfusion cérébrale (i.e., réduction du débit sanguin) (de la Torre & Mussivand, 1993; Iadecola, 2010; Miyakawa & Kuramoto, 1989; Tosto et al., 2015). La maladie cérébrovasculaire est aussi susceptible d'entraver le drainage lymphatique de substances oxydantes toxiques (dont le peptide A $\beta$ ) en bordure des ventricules cérébraux (Grimmer et al., 2012; Ramirez et al., 2016; Weller, Djuanda, Yow, & Carare, 2009). Dans une étude récente, le niveau de charge A $\beta$  et le volume total des HSB avaient des associations synergiques avec des altérations neurométaboliques caractéristiques de la MA chez des personnes âgées cognitivement normales, particulièrement dans le cortex cingulaire postérieur et le précunéus (Schreiner et al., 2018).

Les résultats de l'article 2 de cette thèse n'ont pas dégagé d'interactions entre les pathologies primaires de la démence (charge A $\beta$  et HSB) sur l'épaisseur corticale ou sur le volume hippocampique, alors que des effets interactifs de nature analogue ont été rapportée dans une étude précédente (Villeneuve, Reed, Madison, et al., 2014). Dans cette dernière étude, en revanche, le fardeau vasculaire était mesuré au moyen d'une échelle de risque cardiovasculaire et non avec un indice neuroradiologique tel que les HSB. Par ailleurs, mis à part une association positive entre les HSB et l'épaisseur corticale dans le gyrus lingual gauche, les marqueurs de pathologie cérébrale n'étaient pas corrélés aux mesures structurelles. En ce sens, nos résultats rejoignent ceux d'une étude récente avec des personnes âgées cognitivement normales dans laquelle les HSB et le volume hippocampique étaient indépendants et les HSB étaient associés à un fonctionnement exécutif plus faible au début de l'investigation (Han et al., 2020). Cependant, dans l'étude de Han et collègues (2020), le volume des HSB et la valeur de rétention globale A $\beta$ -TEP étaient inversement corrélés. De plus, une réévaluation cognitive annuelle sur une période de deux années ou plus révélait que la pathologie A $\beta$ , les HSB et un volume hippocampique réduit prédisaient un déclin accentué de la mémoire épisodique, tandis la pathologie A $\beta$  et un volume hippocampique réduit prédisaient de façon indépendante un déclin accentué des fonctions exécutives.

### 4.3 Retombées cliniques

Les résultats de la présente thèse ont des implications potentielles sur le plan clinique. D'abord, nos travaux ont permis d'identifier les aspects du vieillissement cognitif qui sont médiés par la présence de pathologies cérébrales associées à la démence chez des personnes âgées en bonne santé sans trouble cognitif. En ce sens, nos travaux apportent une modeste contribution à la caractérisation de marqueurs neuropsychologiques du vieillissement cognitif pathologique. Les études transversales A $\beta$ -TEP ont produit des résultats mitigés quant à l'existence d'un lien entre la charge A $\beta$  et le fonctionnement cognitif, qui était bien souvent circonscrit à la mémoire épisodique dans les études positives. Dans cette thèse, les résultats probants à travers plusieurs domaines cognitifs soulignent la pertinence de procéder à une évaluation neuropsychologique exhaustive incluant non seulement des mesures de la mémoire épisodique, mais également des mesures de la mémoire de travail, de la mémoire sémantique, des fonctions exécutives, des fonctions attentionnelles et du langage lors de l'évaluation neuropsychologique de la personne âgée.

Dans un autre ordre d'idées, le fait que la mémoire sémantique se démarquait comme étant le seul domaine cognitif à être corrélé positivement avec l'épaisseur corticale est un résultat important, car il s'agit d'une preuve supplémentaire du rôle unique de la mémoire sémantique pour distinguer le vieillissement cognitif normal du vieillissement cognitif anormal (Joubert et al., 2010; Loewenstein et al., 2018). La mémoire épisodique, qui est actuellement la cible principale dans le dépistage cognitif de la personne âgée, est particulièrement fragile à l'avancée en âge (Park et al., 2002; Ronnlund et al., 2005) et est sensible à de nombreux facteurs situationnels, tels que la fatigue, l'anxiété de performance, l'humeur et les stéréotypes négatifs sur la mémoire des personnes âgées (Backman & Forsell, 1994; Levy, 1996; VonDras, Powless, Olson, Wheeler, & Snudden, 2005). À l'inverse, la mémoire sémantique est relativement préservée dans le vieillissement normal et n'est pas aussi facilement ébranlée par des facteurs externes, ce qui en fait un marqueur neuropsychologique potentiellement plus fiable et discriminant que la mémoire épisodique (Ronnlund et al., 2005). Nos travaux renforcent ainsi la notion selon laquelle l'examen de la mémoire sémantique apporte une valeur rajoutée à l'évaluation neuropsychologique et devrait être intégré plus systématiquement au dépistage cognitif de la personne âgée (Cuetos,



Rodriguez-Ferreiro, & Menendez, 2009; Joubert, Gardy, Didic, Rouleau, & Barbeau, 2020). Étant donné le nombre restreint d'épreuves de mémoire sémantique validées auprès de populations âgées, nous considérons important d'encourager le développement de nouveaux outils d'évaluation de la mémoire sémantique, leur validation auprès des populations visées, ainsi que leur usage routinier dans l'évaluation neuropsychologique de la personne âgée.

Un autre constat pertinent d'un point de vue clinique se rapporte au rôle des HSB comme médiateurs du vieillissement cognitif pour un large éventail d'habiletés (i.e., mémoire de travail, fonctions exécutives, attention et langage). En raison de leur très grande prévalence dans la population générale, les HSB sont parfois considérés comme des lésions relativement bénignes. Nos travaux suggèrent que, même chez des personnes âgées ayant un index de charge vasculaire faible, les HSB sont à l'origine de changements mesurables sur le plan cognitif touchant de façon prédominante les fonctions qui dépendent de l'intégrité des lobes frontaux. De telles atteintes, même si elles sont subtiles, ne devraient pas être minimisées puisque les fonctions exécutives sont étroitement reliées à la réalisation des activités de la vie quotidienne et à l'autonomie fonctionnelle (Pereira, Yassuda, Oliveira, & Forlenza, 2008; Vaughan & Giovanello, 2010). D'autre part, la présence d'un effet d'interaction synergique entre les HSB et la charge A $\beta$  sur la cognition suggère que les personnes présentant des pathologies cérébrales coexistantes sont à risque accru de déclin cognitif. Dans une perspective de prévention du vieillissement pathologique, le caractère potentiellement évitable des lésions de la substance blanche par un contrôle rigoureux des facteurs de risque cardiovasculaires en fait une cible de choix (Garnier-Crussard et al., 2020; Leys & Bombois, 2005).

Plusieurs programmes d'intervention à visée préventive ont vu le jour dans les dernières années, dont la plupart favorisent une approche holistique faisant écho au caractère multifactoriel de la MA. Par exemple, le programme FINGER, une étude à large échelle réalisée en Finlande, a montré des bénéfices à long terme d'une intervention « multidomaine » (i.e., conseils nutritionnels, activité physique, entraînement cognitif, activités sociales et contrôle de facteurs de risque vasculaires) chez des adultes cognitivement normaux à risque élevé de déclin cognitif (Ngandu et al., 2015). Malgré l'augmentation de la prévalence de la MA liée au vieillissement de la population, son incidence serait en baisse depuis environ trente ans dans les

pays développés (Matthews et al., 2016; Peres et al., 2017; Satizabal, Beiser, & Seshadri, 2016), un phénomène que plusieurs attribuent à la mise en place de mesures préventives et d'une amélioration des conditions de vie, telles la prise en charge plus systématique des facteurs de risque vasculaires (e.g., hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète), une hausse de la scolarisation et un régime alimentaire de meilleure qualité (Dubois et al., 2020). Cette démarche axée sur la prévention est motivée en grande partie par l'échec des thérapies pharmacologiques ayant pour but de ralentir ou de renverser les processus pathologiques de la MA. L'un des essais cliniques les plus prometteurs avec un agent anti-A $\beta$ , l'aducanumab, avait démontré une réduction des plaques A $\beta$  et un ralentissement du déclin cognitif chez des patients avec un TCL ou une MA légère (Sevigny et al., 2016); toutefois, les essais cliniques de phase III ont été interrompus en raison d'un manque d'efficacité (Selkoe, 2019). La possibilité d'une reprise des essais cliniques avec l'aducanumab aurait été évoquée, mais aucune réponse définitive n'a encore été apportée à ce sujet (Howard & Liu, 2020; Schneider, 2020).

#### **4.4 Limites et considérations méthodologiques**

Les études incluses dans cette thèse comportent certaines limites méthodologiques qui méritent une considération particulière. Tout d'abord, le devis transversal des études ne permet pas d'établir fermement des liens de causalité entre les mesures biologiques et cognitives, ce qui invite à la prudence quant à l'interprétation des données présentées. Il serait ainsi incorrect de présumer que les différences liées à l'âge au niveau des variables étudiées, qu'il s'agisse des performances cognitives, des biomarqueurs de pathologie cérébrale ou des mesures de neuroimagerie structurale, sont forcément le reflet de changements associés au vieillissement. Par ailleurs, bien que le volume hippocampique et l'épaisseur corticale sont considérés comme des indicateurs de neurodégénérescence (i.e., atrophie cérébrale), il s'agit d'une estimation qui est sujette à un biais de variabilité interindividuelle. Il est donc possible que les résultats, pour la plupart négatifs, entre les mesures structurales et les performances cognitives (étude 2) reflètent l'absence de mesure directe et précise d'atrophie cérébrale plutôt que l'absence d'effets réels. Il convient aussi de rappeler que seul un suivi longitudinal au long terme permettra de conclure si

les participants présentant une ou plusieurs pathologie(s) cérébrale(s) significative(s) sont sur une trajectoire vers le TCL ou la démence.

Une autre considération méthodologique propre aux études de cette thèse se rapporte à la détection de différences cognitives infra-cliniques (en-deçà du déficit), qui soulève un enjeu de puissance statistique. L'échantillon ( $n = 104$ ), sans être de petite taille, n'est pas aussi important que dans certaines études A $\beta$ -TEP. En contrepartie, nous avons pallié cette lacune en comblant des failles méthodologiques communes dans la littérature existante; par exemple nous avons eu recours à une évaluation neuropsychologique exhaustive et à des instruments psychométriques sensibles, et nous avons pris la précaution de constituer un échantillon dans lequel différents niveaux d'éducation sont représentés. Ce dernier point est fondamental, car; 1) les personnes très éduquées sont fréquemment surreprésentées dans les études du vieillissement normal et pathologique (Van Beijsterveldt et al., 2002) et; 2) le niveau d'éducation serait le proxy par excellence de la réserve cognitive et préviendrait, ou du moins retarderait, le déclin cognitif lié à la pathologie de la MA (Amieva et al., 2014; Joannette et al., 2019; Meng & D'Arcy, 2012; Rentz et al., 2010).

Enfin, des valeurs globales de la charge A $\beta$  et des HSB ont été utilisées dans les deux études empiriques présentées dans cette thèse. Dans le premier cas, ce choix était justifié par la répartition hétérogène des agrégats A $\beta$  dans le cerveau et l'absence de correspondance topographique robuste de la charge A $\beta$  avec l'atrophie corticale et l'évolution des déficits cognitifs dans la MA (Buckner et al., 2005; Driscoll et al., 2011; Giannakopoulos et al., 2003; Iaccarino et al., 2018; Jeon et al., 2019; Ogomori et al., 1989). Ces observations portent à croire que la distribution spatiale de la charge A $\beta$  est un paramètre relativement peu spécifique de la progression pathologique de la maladie. Toutefois, certaines données suggèrent qu'un schéma régional des dépôts A $\beta$  est discernable dans les stades préclinique et prodromal de la MA (Grothe et al., 2017; Rodrigue et al., 2012; Tosun et al., 2011); l'accumulation extracellulaire du peptide A $\beta$  débiterait dans le précunéus, le gyrus cingulaire postérieur et les lobes frontaux, en particulier le cortex orbitofrontal médian (Palmqvist et al., 2017; Rowe et al., 2007). D'autre part, plusieurs travaux montrent que la localisation des HSB est associée à la nature des atteintes cognitives

observées (Jacobs et al., 2012; Lampe et al., 2019; Smith et al., 2011). Toutefois, une proportion importante de notre groupe de participants avait un score de HSB minimal, laissant peu de latitude pour procéder à des analyses régionales des HSB. Par ailleurs, il est possible que l'influence pathologique des HSB ne soit détectable qu'au-delà d'un certain seuil de sévérité lésionnelle (i.e., effet de seuil) (Wright et al., 2008).

## 4.5 Conclusion et perspectives futures

Les travaux de la présente thèse démontrent que la charge A $\beta$  (considérée comme la signature pathologique de la MA) et les HSB (un marqueur de maladie cérébrovasculaire) jouent un rôle important dans le vieillissement cognitif et permettent d'expliquer une partie de l'hétérogénéité cognitive inter- et intra-individuelle retrouvée dans la population vieillissante, qui est beaucoup plus importante qu'à d'autres étapes de la vie. Ces résultats sont compatibles avec l'existence d'une phase préclinique asymptomatique de la MA et viennent brouiller la frontière déjà trouble entre vieillissement normal et pathologique, allant plutôt dans le sens d'un continuum clinico-pathologique s'installant insidieusement. La présence d'effets synergiques de la charge A $\beta$  et des HSB montre que ces pathologies d'origine distincte renforcent mutuellement leurs effets pathologiques. Par conséquent, les adultes présentant à la fois une charge cérébrale A $\beta$  significative et des lésions neurovasculaires sont probablement à risque accru de déclin cognitif anormal. À l'inverse, l'épaisseur corticale et le volume hippocampique s'avèrent être des prédicteurs peu efficaces des performances cognitives, écartant du même fait la thèse selon laquelle les effets délétères de la charge A $\beta$  et des HSB sur la cognition sont médiés par l'atrophie cérébrale. Relativement au déroulement temporel des événements pathogéniques de la MA, ces résultats pourraient suggérer que le déclin cognitif s'amorce avant l'atrophie cérébrale et que des biomarqueurs primaires de la maladie (pathologie A $\beta$  et anomalies vasculaires) induisent des changements cognitifs par le biais de mécanismes physiopathologiques autres que la perte neuronale. Se démarquant des résultats mentionnés ci-dessus était l'association positive entre la mémoire sémantique et l'épaisseur corticale dans le LTA, mettant en lumière la pertinence clinique d'inclure la mémoire sémantique dans l'examen neuropsychologique de la personne âgée.

Il importe de rappeler que la notion d'un stade préclinique de la MA demeure hypothétique et qu'aucune recommandation n'a été émise au sujet du dépistage d'individus asymptomatiques, qui demeure une cible lointaine. À l'heure actuelle, la voie d'intervention la plus prometteuse est celle de la prévention par la promotion des facteurs de protection de la MA. Sur le plan de la recherche, il existe un besoin urgent pour une compréhension plus exhaustive des mécanismes multifactoriels impliqués dans le développement de la MA. Dans l'ensemble, les résultats de cette thèse vont dans le sens d'une conceptualisation de la MA comme une maladie multifactorielle complexe plutôt qu'un processus pathologique séquentiel. Cette définition intégrative prescrit l'adoption d'un angle d'analyse plus large permettant de considérer de façon simultanée un grand ensemble de variables (e.g., charge A $\beta$ , anomalies neurovasculaires, marqueurs de neurodégénérescence). Il est d'autre part primordial de s'intéresser à la phase présymptomatique de la MA, qui selon les modèles actuels est une période charnière durant laquelle se dessine déjà la trajectoire physiopathologique de la maladie. En somme, la pathogenèse complexe de la MA et son apparition graduelle motivent la mise en place d'études à grande échelle s'étendant sur plusieurs décennies.

## Bibliographie

- Abel, T. J., Rhone, A. E., Nourski, K. V., Kawasaki, H., Oya, H., Griffiths, T. D., . . . Tranel, D. (2015). Direct physiologic evidence of a heteromodal convergence region for proper naming in human left anterior temporal lobe. *J Neurosci*, 35(4), 1513-1520. doi:10.1523/JNEUROSCI.3387-14.2015
- Abner, E. L., Dennis, B. C., Mathews, M. J., Mendiondo, M. S., Caban-Holt, A., Kryscio, R. J., . . . Investigators, S. (2012). Practice effects in a longitudinal, multi-center Alzheimer's disease prevention clinical trial. *Trials*, 13, 217. doi:10.1186/1745-6215-13-217
- Addis, D. R., & Tippet, L. J. (2004). Memory of myself: autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease. *Memory*, 12(1), 56-74. doi:10.1080/09658210244000423
- Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., Mathis, C. A., Tsopelas, N. D., . . . Klunk, W. E. (2008). Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol*, 65(11), 1509-1517. doi:10.1001/archneur.65.11.1509
- Akinyemi, R. O., Mukaetova-Ladinska, E. B., Attems, J., Ihara, M., & Kalaria, R. N. (2013). Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*, 10(6), 642-653. doi:10.2174/15672050113109990037
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alzheimer Society of Canada. (2016). Report summary Prevalence and monetary costs of dementia in Canada (2016): a report by the Alzheimer Society of Canada. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*, 36(10), 231-232. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27768560>
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Peres, K., Barberger-Gateau, P., . . . Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, 64(5), 492-498. doi:10.1002/ana.21509

- Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin-Gadda, H., Foubert-Samier, A., . . . Dartigues, J. F. (2014). Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain*, *137*(Pt 4), 1167-1175. doi:10.1093/brain/awu035
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, *127*(Pt 5), 949-964. doi:10.1093/brain/awh045
- Andrews, K. A., Modat, M., Macdonald, K. E., Yeatman, T., Cardoso, M. J., Leung, K. K., . . . Australian Imaging Biomarkers, L. F. S. o. A. (2013). Atrophy rates in asymptomatic amyloidosis: implications for Alzheimer prevention trials. *PLoS One*, *8*(3), e58816. doi:10.1371/journal.pone.0058816
- Angel, L., Bastin, C., Genon, S., Salmon, E., Fay, S., Balteau, E., . . . Collette, F. (2016). Neural correlates of successful memory retrieval in aging: Do executive functioning and task difficulty matter? *Brain Res*, *1631*, 53-71. doi:10.1016/j.brainres.2015.10.009
- Apostolova, L. G., & Thompson, P. M. (2008). Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *46*(6), 1597-1612. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.026
- Arriagada, P. V., Marzloff, K., & Hyman, B. T. (1992). Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology*, *42*(9), 1681-1688. doi:10.1212/wnl.42.9.1681
- Arvanitakis, Z., Fleischman, D. A., Arfanakis, K., Leurgans, S. E., Barnes, L. L., & Bennett, D. A. (2016). Association of white matter hyperintensities and gray matter volume with cognition in older individuals without cognitive impairment. *Brain Struct Funct*, *221*(4), 2135-2146. doi:10.1007/s00429-015-1034-7
- Ashendorf, L., & McCaffrey, R. J. (2008). Exploring age-related decline on the Wisconsin Card Sorting Test. *Clin Neuropsychol*, *22*(2), 262-272. doi:10.1080/13854040701218436
- Ashraf, A., Fan, Z., Brooks, D. J., & Edison, P. (2015). Cortical hypermetabolism in MCI subjects: a compensatory mechanism? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *42*(3), 447-458. doi:10.1007/s00259-014-2919-z

- Backman, L., & Forsell, Y. (1994). Episodic memory functioning in a community-based sample of old adults with major depression: utilization of cognitive support. *J Abnorm Psychol*, 103(2), 361-370. doi:10.1037//0021-843x.103.2.361
- Backman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 19(4), 520-531. doi:10.1037/0894-4105.19.4.520
- Backman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(Pt 1), 96-102. doi:10.1093/brain/124.1.96
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., & Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(Pt 8), 1492-1508. doi:10.1093/brain/124.8.1492
- Baker, J. E., Lim, Y. Y., Pietrzak, R. H., Hassenstab, J., Snyder, P. J., Masters, C. L., & Maruff, P. (2017). Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid-beta: A meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*, 6, 108-121. doi:10.1016/j.dadm.2016.09.002
- Barbeau, E. J., Didic, M., Joubert, S., Guedj, E., Koric, L., Felician, O., . . . Ceccaldi, M. (2012). Extent and neural basis of semantic memory impairment in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 28(4), 823-837. doi:10.3233/JAD-2011-110989
- Barber, R., Scheltens, P., Gholkar, A., Ballard, C., McKeith, I., Ince, P., . . . O'Brien, J. (1999). White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(1), 66-72. doi:10.1136/jnnp.67.1.66
- Barnes, J., Carmichael, O. T., Leung, K. K., Schwarz, C., Ridgway, G. R., Bartlett, J. W., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). Vascular and Alzheimer's disease markers independently predict brain atrophy rate in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative controls. *Neurobiol Aging*, 34(8), 1996-2002. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.003
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., . . . Dominantly Inherited Alzheimer, N. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 367(9), 795-804. doi:10.1056/NEJMoa1202753



- Batzu, L., Westman, E., Pereira, J. B., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2020). Cerebrospinal fluid progranulin is associated with increased cortical thickness in early stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 88, 61-70. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.012
- Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Arch Clin Neuropsychol*, 21(1), 15-21. doi:10.1016/j.acn.2005.07.002
- Behl, P., Bocti, C., Swartz, R. H., Gao, F., Sahlas, D. J., Lanctot, K. L., . . . Black, S. E. (2007). Strategic subcortical hyperintensities in cholinergic pathways and executive function decline in treated Alzheimer patients. *Arch Neurol*, 64(2), 266-272. doi:10.1001/archneur.64.2.266
- Belleville, S., Clement, F., Mellah, S., Gilbert, B., Fontaine, F., & Gauthier, S. (2011). Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*, 134(Pt 6), 1623-1634. doi:10.1093/brain/awr037
- Benoit, S., Rouleau, I., Langlois, R., Dostie, V., Kergoat, M. J., & Joubert, S. (2017). The impact of time and repeated exposure on famous person knowledge in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 31(7), 697-707. doi:10.1037/neu0000387
- Bilgel, M., An, Y., Helphrey, J., Elkins, W., Gomez, G., Wong, D. F., . . . Resnick, S. M. (2018). Effects of amyloid pathology and neurodegeneration on cognitive change in cognitively normal adults. *Brain*, 141(8), 2475-2485. doi:10.1093/brain/awy150
- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S. F., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60(1), 91-93. doi:10.1136/jnnp.60.1.91
- Blackwell, A. D., Sahakian, B. J., Vesey, R., Semple, J. M., Robbins, T. W., & Hodges, J. R. (2004). Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17(1-2), 42-48. doi:10.1159/000074081
- Blennow, K., Bogdanovic, N., Alafuzoff, I., Ekman, R., & Davidsson, P. (1996). Synaptic pathology in Alzheimer's disease: relation to severity of dementia, but not to senile plaques,

- neurofibrillary tangles, or the ApoE4 allele. *J Neural Transm (Vienna)*, 103(5), 603-618. doi:10.1007/BF01273157
- Bogousslavsky, J., Miklossy, J., Deruaz, J. P., Assal, G., & Regli, F. (1987). Lingual and fusiform gyri in visual processing: a clinico-pathologic study of superior altitudinal hemianopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50(5), 607-614. doi:10.1136/jnnp.50.5.607
- Bombois, S., Debette, S., Delbeuck, X., Bruandet, A., Lepoittevin, S., Delmaire, C., . . . Pasquier, F. (2007). Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes. *Stroke*, 38(9), 2595-2597. doi:10.1161/STROKEAHA.107.486407
- Bopp, K. L., & Verhaeghen, P. (2005). Aging and verbal memory span: a meta-analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 60(5), P223-233. doi:10.1093/geronb/60.5.p223
- Bos, D., Wolters, F. J., Darweesh, S. K. L., Vernooij, M. W., de Wolf, F., Ikram, M. A., & Hofman, A. (2018). Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of population-based evidence. *Alzheimers Dement*, 14(11), 1482-1492. doi:10.1016/j.jalz.2018.04.007
- Bourgeat, P., Chetelat, G., Villemagne, V. L., Fripp, J., Raniga, P., Pike, K., . . . Group, A. R. (2010). Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia. *Neurology*, 74(2), 121-127. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c918b5
- Bowen, B. C., Barker, W. W., Loewenstein, D. A., Sheldon, J., & Duara, R. (1990). MR signal abnormalities in memory disorder and dementia. *AJR Am J Roentgenol*, 154(6), 1285-1292. doi:10.2214/ajr.154.6.2110743
- Boyke, J., Driemeyer, J., Gaser, C., Buchel, C., & May, A. (2008). Training-induced brain structure changes in the elderly. *J Neurosci*, 28(28), 7031-7035. doi:10.1523/JNEUROSCI.0742-08.2008
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain Pathol*, 1(3), 213-216. doi:10.1111/j.1750-3639.1991.tb00661.x

- Braak, H., & Braak, E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*, 18(4), 351-357. doi:10.1016/s0197-4580(97)00056-0
- Braak, H., Braak, E., & Bohl, J. (1993). Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol*, 33(6), 403-408. doi:10.1159/000116984
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2011). The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol*, 121(2), 171-181. doi:10.1007/s00401-010-0789-4
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2014). Are cases with tau pathology occurring in the absence of Abeta deposits part of the AD-related pathological process? *Acta Neuropathol*, 128(6), 767-772. doi:10.1007/s00401-014-1356-1
- Brayne, C., & Calloway, P. (1988a). Is Alzheimer's disease distinct from normal ageing? *Lancet*, 2(8609), 514-515. doi:10.1016/s0140-6736(88)90166-3
- Brayne, C., & Calloway, P. (1988b). Normal ageing, impaired cognitive function, and senile dementia of the Alzheimer's type: a continuum? *Lancet*, 1(8597), 1265-1267. doi:10.1016/s0140-6736(88)92081-8
- Breteler, M. M. (2000a). Vascular involvement in cognitive decline and dementia. Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Ann N Y Acad Sci*, 903, 457-465. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06399.x
- Breteler, M. M. (2000b). Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*, 21(2), 153-160. doi:10.1016/s0197-4580(99)00110-4
- Broca, P. (2011). Remarks on the Seat of Spoken Language, Followed by a Case of Aphasia (1861). *Neuropsychology Review*, 21(3), 227. doi:10.1007/s11065-011-9174-x
- Brodaty, H., Mothakunnel, A., de Vel-Palumbo, M., Ames, D., Ellis, K. A., Reppermund, S., . . . Sachdev, P. S. (2014). Influence of population versus convenience sampling on sample characteristics in studies of cognitive aging. *Ann Epidemiol*, 24(1), 63-71. doi:10.1016/j.annepidem.2013.10.005
- Brugulat-Serrat, A., Salvado, G., Operto, G., Cacciaglia, R., Sudre, C. H., Grau-Rivera, O., . . . Study, A. (2020). White matter hyperintensities mediate gray matter volume and processing

- speed relationship in cognitively unimpaired participants. *Hum Brain Mapp*, 41(5), 1309-1322. doi:10.1002/hbm.24877
- Buchhave, P., Minthon, L., Zetterberg, H., Wallin, A. K., Blennow, K., & Hansson, O. (2012). Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry*, 69(1), 98-106. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.155
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., . . . Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*, 25(34), 7709-7717. doi:10.1523/JNEUROSCI.2177-05.2005
- Bugg, J. M., Zook, N. A., DeLosh, E. L., Davalos, D. B., & Davis, H. P. (2006). Age differences in fluid intelligence: contributions of general slowing and frontal decline. *Brain Cogn*, 62(1), 9-16. doi:10.1016/j.bandc.2006.02.006
- Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35(4), 625-641. doi:10.1016/s0896-6273(02)00830-9
- Burgmans, S., Gronenschild, E. H., Fandakova, Y., Shing, Y. L., van Boxtel, M. P., Vuurman, E. F., . . . Raz, N. (2011). Age differences in speed of processing are partially mediated by differences in axonal integrity. *Neuroimage*, 55(3), 1287-1297. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.002
- Caballero, M. A. A., Song, Z., Rubinski, A., Duering, M., Dichgans, M., Park, D. C., & Ewers, M. (2020). Age-dependent amyloid deposition is associated with white matter alterations in cognitively normal adults during the adult life span. *Alzheimers Dement*, 16(4), 651-661. doi:10.1002/alz.12062
- Cai, Z., Li, S., Matuskey, D., Nabulsi, N., & Huang, Y. (2019). PET imaging of synaptic density: A new tool for investigation of neuropsychiatric diseases. *Neurosci Lett*, 691, 44-50. doi:10.1016/j.neulet.2018.07.038
- Carlson, M. C., Hasher, L., Zacks, R. T., & Connelly, S. L. (1995). Aging, distraction, and the benefits of predictable location. *Psychol Aging*, 10(3), 427-436. doi:10.1037//0882-7974.10.3.427

- Ceyzeriat, K., Zilli, T., Millet, P., Frisoni, G. B., Garibotto, V., & Tournier, B. B. (2020). Learning from the Past: A Review of Clinical Trials Targeting Amyloid, Tau and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*, 17(2), 112-125. doi:10.2174/1567205017666200304085513
- Chen, J. X., & Yan, S. D. (2007). Amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction. *J Alzheimers Dis*, 12(2), 177-184. doi:10.3233/jad-2007-12208
- Chen, M. K., Mecca, A. P., Naganawa, M., Finnema, S. J., Toyonaga, T., Lin, S. F., . . . van Dyck, C. H. (2018). Assessing Synaptic Density in Alzheimer Disease With Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Positron Emission Tomographic Imaging. *JAMA Neurol*, 75(10), 1215-1224. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1836
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry*, 58(9), 853-858. doi:10.1001/archpsyc.58.9.853
- Chen, X., Li, M., Wang, S., Zhu, H., Xiong, Y., & Liu, X. (2014). Pittsburgh compound B retention and progression of cognitive status--a meta-analysis. *Eur J Neurol*, 21(8), 1060-1067. doi:10.1111/ene.12398
- Chen, Y. F., Wang, H., Chu, Y., Huang, Y. C., & Su, M. Y. (2006). Regional quantification of white matter hyperintensity in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22(2), 177-184. doi:10.1159/000094785
- Chetelat, G. (2013a). Alzheimer disease: Abeta-independent processes-rethinking preclinical AD. *Nat Rev Neurol*, 9(3), 123-124. doi:10.1038/nrneurol.2013.21
- Chetelat, G. (2013b). Reply: The amyloid cascade is not the only pathway to AD. *Nat Rev Neurol*, 9(6), 356. doi:10.1038/nrneurol.2013.21-c2
- Chetelat, G., Villemagne, V. L., Pike, K. E., Ellis, K. A., Bourgeat, P., Jones, G., . . . Lifestyle Study of ageing Research, G. (2011). Independent contribution of temporal beta-amyloid deposition to memory decline in the pre-dementia phase of Alzheimer's disease. *Brain*, 134(Pt 3), 798-807. doi:10.1093/brain/awq383

- Chetelat, G., Villemagne, V. L., Villain, N., Jones, G., Ellis, K. A., Ames, D., . . . Group, A. R. (2012). Accelerated cortical atrophy in cognitively normal elderly with high beta-amyloid deposition. *Neurology*, 78(7), 477-484. doi:10.1212/WNL.0b013e318246d67a
- Cho, Y., Seong, J. K., Jeong, Y., Shin, S. Y., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). Individual subject classification for Alzheimer's disease based on incremental learning using a spatial frequency representation of cortical thickness data. *Neuroimage*, 59(3), 2217-2230. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.085
- Chouinard, P. A., & Goodale, M. A. (2010). Category-specific neural processing for naming pictures of animals and naming pictures of tools: an ALE meta-analysis. *Neuropsychologia*, 48(2), 409-418. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.032
- Clare, L., Wu, Y. T., Teale, J. C., MacLeod, C., Matthews, F., Brayne, C., . . . team, C. F.-W. s. (2017). Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Med*, 14(3), e1002259. doi:10.1371/journal.pmed.1002259
- Collette, F., Amieva, H., Adam, S., Hogge, M., Van der Linden, M., Fabrigoule, C., & Salmon, E. (2007). Comparison of inhibitory functioning in mild Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*, 43(7), 866-874. doi:10.1016/s0010-9452(08)70686-5
- Collette, F., Van der Linden, M., Bechet, S., & Salmon, E. (1999). Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 37(8), 905-918. doi:10.1016/s0028-3932(98)00148-1
- Colom-Cadena, M., Spires-Jones, T., Zetterberg, H., Blennow, K., Caggiano, A., DeKosky, S. T., . . . Synaptic Health Endpoints Working, G. (2020). The clinical promise of biomarkers of synapse damage or loss in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 12(1), 21. doi:10.1186/s13195-020-00588-4
- Connor, L. (2001). Memory in old age: patterns of decline and preservation. *Semin Speech Lang*, 22(2), 117-125. doi:10.1055/s-2001-13936
- Cox, S. R., Lyall, D. M., Ritchie, S. J., Bastin, M. E., Harris, M. A., Buchanan, C. R., . . . Deary, I. J. (2019). Associations between vascular risk factors and brain MRI indices in UK Biobank. *Eur Heart J*, 40(28), 2290-2300. doi:10.1093/eurheartj/ehz100

- Cuetos, F., Rodriguez-Ferreiro, J., & Menendez, M. (2009). Semantic markers in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 28(3), 267-274. doi:10.1159/000242438
- Cui, Z., Xia, Z., Su, M., Shu, H., & Gong, G. (2016). Disrupted white matter connectivity underlying developmental dyslexia: A machine learning approach. *Hum Brain Mapp*, 37(4), 1443-1458. doi:10.1002/hbm.23112
- Cunnane, S., Nugent, S., Roy, M., Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Tremblay, S., . . . Rapoport, S. I. (2011). Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition*, 27(1), 3-20. doi:10.1016/j.nut.2010.07.021
- Daigneault, S., & Braun, C. M. (1993). Working memory and the Self-Ordered Pointing Task: further evidence of early prefrontal decline in normal aging. *J Clin Exp Neuropsychol*, 15(6), 881-895. doi:10.1080/01688639308402605
- Damasio, H., Tranel, D., Grabowski, T., Adolphs, R., & Damasio, A. (2004). Neural systems behind word and concept retrieval. *Cognition*, 92(1-2), 179-229. doi:10.1016/j.cognition.2002.07.001
- de la Torre, J. (2018). The Vascular Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Key to Preclinical Prediction of Dementia Using Neuroimaging. *J Alzheimers Dis*, 63(1), 35-52. doi:10.3233/JAD-180004
- de la Torre, J. C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol*, 3(3), 184-190. doi:10.1016/S1474-4422(04)00683-0
- de la Torre, J. C., & Mussivand, T. (1993). Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res*, 15(3), 146-153. doi:10.1080/01616412.1993.11740127
- de Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L. M., Heijboer, R., . . . Breteler, M. M. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(1), 9-14. doi:10.1136/jnnp.70.1.9
- de Souza, L. C., Sarazin, M., Uspenskaya, O., Habert, M. O., Lamari, F., Lehericy, S., & Dubois, B. (2012). [Markers of prodromal Alzheimer's disease]. *Rev Neurol (Paris)*, 168(11), 815-824. doi:10.1016/j.neurol.2012.07.005

- de Wilde, M. C., Overk, C. R., Sijben, J. W., & Masliah, E. (2016). Meta-analysis of synaptic pathology in Alzheimer's disease reveals selective molecular vesicular machinery vulnerability. *Alzheimers Dement*, 12(6), 633-644. doi:10.1016/j.jalz.2015.12.005
- Defrancesco, M., Marksteiner, J., Deisenhammer, E., Kemmler, G., Djurdjevic, T., & Schocke, M. (2013). Impact of white matter lesions and cognitive deficits on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 34(3), 665-672. doi:10.3233/JAD-122095
- DeKosky, S. T., & Scheff, S. W. (1990). Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*, 27(5), 457-464. doi:10.1002/ana.410270502
- Delano-Wood, L., Abeles, N., Sacco, J. M., Wierenga, C. E., Horne, N. R., & Bozoki, A. (2008). Regional white matter pathology in mild cognitive impairment: differential influence of lesion type on neuropsychological functioning. *Stroke*, 39(3), 794-799. doi:10.1161/STROKEAHA.107.502534
- Derflinger, S., Sorg, C., Gaser, C., Myers, N., Arsic, M., Kurz, A., . . . Muhlau, M. (2011). Grey-matter atrophy in Alzheimer's disease is asymmetric but not lateralized. *J Alzheimers Dis*, 25(2), 347-357. doi:10.3233/JAD-2011-110041
- Dick, A. S., Bernal, B., & Tremblay, P. (2014). The language connectome: new pathways, new concepts. *Neuroscientist*, 20(5), 453-467. doi:10.1177/1073858413513502
- Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., . . . Buckner, R. L. (2009). The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex*, 19(3), 497-510. doi:10.1093/cercor/bhn113
- Dickerson, B. C., Stoub, T. R., Shah, R. C., Sperling, R. A., Killiany, R. J., Albert, M. S., . . . Detolledo-Morrell, L. (2011). Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology*, 76(16), 1395-1402. doi:10.1212/WNL.0b013e3182166e96
- Dickie, D. A., Ritchie, S. J., Cox, S. R., Sakka, E., Royle, N. A., Aribisala, B. S., . . . Wardlaw, J. M. (2016). Vascular risk factors and progression of white matter hyperintensities in the



- Lothian Birth Cohort 1936. *Neurobiol Aging*, 42, 116-123. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.011
- Ding, B., Ling, H. W., Zhang, Y., Huang, J., Zhang, H., Wang, T., & Yan, F. H. (2014). Pattern of cerebral hyperperfusion in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment using voxel-based analysis of 3D arterial spin-labeling imaging: initial experience. *Clin Interv Aging*, 9, 493-500. doi:10.2147/CIA.S58879
- Dixon, R. A., Wahlin, A., Maitland, S. B., Hultsch, D. F., Hertzog, C., & Backman, L. (2004). Episodic memory change in late adulthood: generalizability across samples and performance indices. *Mem Cognit*, 32(5), 768-778. doi:10.3758/bf03195867
- Doraiswamy, P. M., Sperling, R. A., Coleman, R. E., Johnson, K. A., Reiman, E. M., Davis, M. D., . . . Group, A. A. S. (2012). Amyloid-beta assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology*, 79(16), 1636-1644. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661f74
- Driscoll, I., Troncoso, J. C., Rudow, G., Sojkova, J., Pletnikova, O., Zhou, Y., . . . Resnick, S. M. (2012). Correspondence between in vivo (11)C-PiB-PET amyloid imaging and postmortem, region-matched assessment of plaques. *Acta Neuropathol*, 124(6), 823-831. doi:10.1007/s00401-012-1025-1
- Driscoll, I., Zhou, Y., An, Y., Sojkova, J., Davatzikos, C., Kraut, M. A., . . . Resnick, S. M. (2011). Lack of association between 11C-PiB and longitudinal brain atrophy in non-demented older individuals. *Neurobiol Aging*, 32(12), 2123-2130. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.008
- Drzezga, A., Grimmer, T., Henriksen, G., Stangier, I., Perneczky, R., Diehl-Schmid, J., . . . Kurz, A. (2008). Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 39(2), 619-633. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.09.020
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*, 3(4), 246-248. doi:10.1016/S1474-4422(04)00710-0

- Dubois, B., Bombois, S., Villain, N., Teichmann, M., Epelbaum, S., Migliaccio, R., . . . Levy, R. (2020). [Toward a preventive management Alzheimer's disease]. *Bull Acad Natl Med*. doi:10.1016/j.banm.2020.04.012
- Ducharme-Laliberté, G., Boller, B., & Belleville, S. (2015). Bases cérébrales et neurofonctionnelles de la réserve dans le vieillissement normal. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 15(87), 164-168. doi:https://doi.org/10.1016/j.npg.2014.10.010
- Duke Han, S., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., & Nation, D. A. (2017). Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*, 27(4), 305-325. doi:10.1007/s11065-017-9345-5
- Duyckaerts, C., Delatour, B., & Potier, M. C. (2009). Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*, 118(1), 5-36. doi:10.1007/s00401-009-0532-1
- Duyckaerts, C., & Hauw, J. J. (1997). Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population: can we know? *Neurobiol Aging*, 18(4), 362-369; discussion 389-392. doi:10.1016/s0197-4580(97)00047-x
- Edison, P., Archer, H. A., Hinz, R., Hammers, A., Pavese, N., Tai, Y. F., . . . Brooks, D. J. (2007). Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology*, 68(7), 501-508. doi:10.1212/01.wnl.0000244749.20056.d4
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol*, 57(6), 808-813. doi:10.1001/archneur.57.6.808
- Ellis, K. A., Lim, Y. Y., Harrington, K., Ames, D., Bush, A. I., Darby, D., . . . Group, A. R. (2013). Decline in cognitive function over 18 months in healthy older adults with high amyloid-beta. *J Alzheimers Dis*, 34(4), 861-871. doi:10.3233/JAD-122170
- Engler, H., Forsberg, A., Almkvist, O., Blomquist, G., Larsson, E., Savitcheva, I., . . . Nordberg, A. (2006). Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*, 129(Pt 11), 2856-2866. doi:10.1093/brain/awl178
- Estevez-Gonzalez, A., Garcia-Sanchez, C., Boltes, A., Otermin, P., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Kulisevsky, J. (2004). Semantic knowledge of famous people in mild cognitive

- impairment and progression to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17(3), 188-195. doi:10.1159/000076355
- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr., . . . North American Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol Aging*, 33(7), 1203-1214. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.019
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*, 149(2), 351-356. doi:10.2214/ajr.149.2.351
- Fein, G., Di Sclafani, V., Tanabe, J., Cardenas, V., Weiner, M. W., Jagust, W. J., . . . Chui, H. (2000). Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*, 55(11), 1626-1635. doi:10.1212/wnl.55.11.1626
- Ferstl, E. C., Neumann, J., Bogler, C., & von Cramon, D. Y. (2008). The extended language network: a meta-analysis of neuroimaging studies on text comprehension. *Hum Brain Mapp*, 29(5), 581-593. doi:10.1002/hbm.20422
- Finkel, D., Reynolds, C. A., McArdle, J. J., & Pedersen, N. L. (2007). Age changes in processing speed as a leading indicator of cognitive aging. *Psychol Aging*, 22(3), 558-568. doi:10.1037/0882-7974.22.3.558
- Fitten, L. J., Perryman, K. M., Wilkinson, C. J., Little, R. J., Burns, M. M., Pachana, N., . . . Ganzell, S. (1995). Alzheimer and vascular dementias and driving. A prospective road and laboratory study. *JAMA*, 273(17), 1360-1365. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715061>
- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., Walhovd, K. B., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*, 117, 20-40. doi:10.1016/j.pneurobio.2014.02.004

- Forsberg, A., Engler, H., Almkvist, O., Blomquist, G., Hagman, G., Wall, A., . . . Nordberg, A. (2008). PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 29(10), 1456-1465. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.029
- Forster, S., Yousefi, B. H., Wester, H. J., Klupp, E., Rominger, A., Forstl, H., . . . Drzezga, A. (2012). Quantitative longitudinal interrelationships between brain metabolism and amyloid deposition during a 2-year follow-up in patients with early Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39(12), 1927-1936. doi:10.1007/s00259-012-2230-9
- Fox, N. C., & Schott, J. M. (2004). Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet*, 363(9406), 392-394. doi:10.1016/S0140-6736(04)15441-X
- Friederici, A. D., & Gierhan, S. M. (2013). The language network. *Curr Opin Neurobiol*, 23(2), 250-254. doi:10.1016/j.conb.2012.10.002
- Friedman, D., Nessler, D., & Johnson, R., Jr. (2007). Memory encoding and retrieval in the aging brain. *Clin EEG Neurosci*, 38(1), 2-7. doi:10.1177/155005940703800105
- Frisoni, G. B., Prestia, A., Rasser, P. E., Bonetti, M., & Thompson, P. M. (2009). In vivo mapping of incremental cortical atrophy from incipient to overt Alzheimer's disease. *J Neurol*, 256(6), 916-924. doi:10.1007/s00415-009-5040-7
- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res*, 39(2), 147-165. doi:10.1016/s0168-0102(00)00224-8
- Gabrieli, J. D. (1996). Memory systems analyses of mnemonic disorders in aging and age-related diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13534-13540. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8942968>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33642/pdf/pq013534.pdf>
- Galluzzi, S., Beltramello, A., Filippi, M., & Frisoni, G. B. (2008). Aging. *Neurol Sci*, 29 Suppl 3, 296-300. doi:10.1007/s10072-008-1002-6
- Galton, C. J., Patterson, K., Xuereb, J. H., & Hodges, J. R. (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123 Pt 3, 484-498. doi:10.1093/brain/123.3.484
- Gamboz, N., Borella, E., & Brandimonte, M. A. (2009). The role of switching, inhibition and working memory in older adults' performance in the Wisconsin Card Sorting Test.

- Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 16(3), 260-284.  
doi:10.1080/13825580802573045
- Ganguli, M., Lytle, M. E., Reynolds, M. D., & Dodge, H. H. (1998). Random versus volunteer selection for a community-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 53(1), M39-46.  
doi:10.1093/gerona/53a.1.m39
- Garnier-Crussard, A., Desestret, V., Cotton, F., Chetelat, G., & Krolak-Salmon, P. (2020). [White matter hyperintensities in ageing: Pathophysiology, associated cognitive disorders and prevention]. *Rev Med Interne*. doi:10.1016/j.revmed.2020.02.009
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive, i. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270. doi:10.1016/S0140-6736(06)68542-5
- Germano, C., & Kinsella, G. J. (2005). Working memory and learning in early Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev*, 15(1), 1-10. doi:10.1007/s11065-005-3583-7
- Geschwind, N. (1970). The organization of language and the brain. *Science*, 170(3961), 940-944.  
doi:10.1126/science.170.3961.940
- Ghosh, K., Agarwal, P., & Haggerty, G. (2011). Alzheimer's disease - not an exaggeration of healthy aging. *Indian J Psychol Med*, 33(2), 106-114. doi:10.4103/0253-7176.92047
- Giacobini, E., & Gold, G. (2013). Alzheimer disease therapy--moving from amyloid-beta to tau. *Nat Rev Neurol*, 9(12), 677-686. doi:10.1038/nrneurol.2013.223
- Giannakopoulos, P., Herrmann, F. R., Bussiere, T., Bouras, C., Kovari, E., Perl, D. P., . . . Hof, P. R. (2003). Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology*, 60(9), 1495-1500.  
doi:10.1212/01.wnl.0000063311.58879.01
- Gick, M. L., Craik, F. I., & Morris, R. G. (1988). Task complexity and age differences in working memory. *Mem Cognit*, 16(4), 353-361. doi:10.3758/bf03197046
- Glasser, M. F., & Rilling, J. K. (2008). DTI Tractography of the Human Brain's Language Pathways. *Cerebral Cortex*, 18(11), 2471-2482. doi:10.1093/cercor/bhn011

- Glisky, E. L., Rubin, S. R., & Davidson, P. S. (2001). Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 27(5), 1131-1146. doi:10.1037//0278-7393.27.5.1131
- Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., . . . et al. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349(6311), 704-706. doi:10.1038/349704a0
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., . . . Anesthesia. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 42(9), 2672-2713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496
- Grady, C. L., Furey, M. L., Pietrini, P., Horwitz, B., & Rapoport, S. I. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(Pt 4), 739-756. doi:10.1093/brain/124.4.739
- Grandjean, J., & Collette, F. (2011). Influence of response prepotency strength, general working memory resources, and specific working memory load on the ability to inhibit predominant responses: a comparison of young and elderly participants. *Brain Cogn*, 77(2), 237-247. doi:10.1016/j.bandc.2011.08.004
- Greene, J. D., Baddeley, A. D., & Hodges, J. R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*, 34(6), 537-551. doi:10.1016/0028-3932(95)00151-4
- Grignon, Y., Duyckaerts, C., Benneib, M., & Hauw, J. J. (1998). Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 95(4), 395-406. doi:10.1007/s004010050816
- Grimmer, T., Faust, M., Auer, F., Alexopoulos, P., Forstl, H., Henriksen, G., . . . Kurz, A. (2012). White matter hyperintensities predict amyloid increase in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 33(12), 2766-2773. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.016
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54(4), 827-832. doi:10.1212/wnl.54.4.827

- Grothe, M. J., Barthel, H., Sepulcre, J., Dyrba, M., Sabri, O., Teipel, S. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2017). In vivo staging of regional amyloid deposition. *Neurology*, *89*(20), 2031-2038. doi:10.1212/WNL.0000000000004643
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*, *14*(2), 224-232. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10791862>
- Guzman, V. A., Carmichael, O. T., Schwarz, C., Tosto, G., Zimmerman, M. E., Brickman, A. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). White matter hyperintensities and amyloid are independently associated with entorhinal cortex volume among individuals with mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, *9*(5 Suppl), S124-131. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.009
- Hachinski, V., Einhaupl, K., Ganten, D., Alladi, S., Brayne, C., Stephan, B. C. M., . . . Khachaturian, Z. S. (2019). Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement*, *15*(7), 961-984. doi:10.1016/j.jalz.2019.06.001
- Haight, T. J., Landau, S. M., Carmichael, O., Schwarz, C., DeCarli, C., Jagust, W. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). Dissociable effects of Alzheimer disease and white matter hyperintensities on brain metabolism. *JAMA Neurol*, *70*(8), 1039-1045. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1878
- Han, J. W., Maillard, P., Harvey, D., Fletcher, E., Martinez, O., Johnson, D. K., . . . DeCarli, C. (2020). Association of vascular brain injury, neurodegeneration, amyloid and cognitive trajectory. *Neurology*. doi:10.1212/WNL.0000000000010531
- Hansson, O., Palmqvist, S., Ljung, H., Cronberg, T., van Westen, D., & Smith, R. (2018). Cerebral hypoperfusion is not associated with an increase in amyloid beta pathology in middle-aged or elderly people. *Alzheimers Dement*, *14*(1), 54-61. doi:10.1016/j.jalz.2017.06.2265
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, *29*(4), 737-752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002
- Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*, *12*(10), 383-388. doi:10.1016/0165-6147(91)90609-v

- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185. doi:10.1126/science.1566067
- Head, D., Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., & Raz, N. (2009). Age differences in perseveration: cognitive and neuroanatomical mediators of performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia*, 47(4), 1200-1203. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.003
- Heath, S., McMahon, K. L., Nickels, L., Angwin, A., Macdonald, A. D., van Hees, S., . . . Copland, D. A. (2012). Neural mechanisms underlying the facilitation of naming in aphasia using a semantic task: an fMRI study. *BMC Neurosci*, 13, 98. doi:10.1186/1471-2202-13-98
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778-1783. doi:10.1212/WNL.0b013e31828726f5
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 5(2), 87-96. doi:10.1038/nrn1323
- Hedden, T., Mormino, E. C., Amariglio, R. E., Younger, A. P., Schultz, A. P., Becker, J. A., . . . Rentz, D. M. (2012). Cognitive profile of amyloid burden and white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *J Neurosci*, 32(46), 16233-16242. doi:10.1523/JNEUROSCI.2462-12.2012
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80(14), 1341-1348. doi:10.1212/WNL.0b013e31828ab35d
- Helzner, E. P., Scarmeas, N., Cosentino, S., Portet, F., & Stern, Y. (2007). Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 64(12), 1749-1754. doi:10.1001/archneur.64.12.1749
- Henderson, V. W. (1997). Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. *Am J Med*, 103(3A), 11S-18S. doi:10.1016/s0002-9343(97)00261-1
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42(9), 1212-1222. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001



- Henry, J. D., & Phillips, L. H. (2006). Covariates of production and perseveration on tests of phonemic, semantic and alternating fluency in normal aging. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 13(3-4), 529-551. doi:10.1080/138255890969537
- Hilal, S., Biesbroek, J. M., Vrooman, H., Chong, E., Kuijf, H. J., Venketasubramanian, N., . . . Chen, C. (2020). The Impact of Strategic White Matter Hyperintensity Lesion Location on Language. *Am J Geriatr Psychiatry*. doi:10.1016/j.jagp.2020.06.009
- Hoffman, P., Cox, S. R., Dykiert, D., Munoz Maniega, S., Valdes Hernandez, M. C., Bastin, M. E., . . . Deary, I. J. (2017). Brain grey and white matter predictors of verbal ability traits in older age: The Lothian Birth Cohort 1936. *Neuroimage*, 156, 394-402. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.05.052
- Holland, R., & Lambon Ralph, M. A. (2010). The anterior temporal lobe semantic hub is a part of the language neural network: selective disruption of irregular past tense verbs by rTMS. *Cereb Cortex*, 20(12), 2771-2775. doi:10.1093/cercor/bhq020
- Horn, J. L., & Cattell, R. B. (1967). Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychol (Amst)*, 26(2), 107-129. doi:10.1016/0001-6918(67)90011-x
- Houx, P. J., & Jolles, J. (1993). Age-related decline of psychomotor speed: effects of age, brain health, sex, and education. *Percept Mot Skills*, 76(1), 195-211. doi:10.2466/pms.1993.76.1.195
- Houx, P. J., Jolles, J., & Vreeling, F. W. (1993). Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Exp Aging Res*, 19(3), 209-224. doi:10.1080/03610739308253934
- Howard, R., & Liu, K. Y. (2020). Questions EMERGE as Biogen claims aducanumab turnaround. *Nat Rev Neurol*, 16(2), 63-64. doi:10.1038/s41582-019-0295-9
- Howieson, D. B., Holm, L. A., Kaye, J. A., Oken, B. S., & Howieson, J. (1993). Neurologic function in the optimally healthy oldest old. Neuropsychological evaluation. *Neurology*, 43(10), 1882-1886. doi:10.1212/wnl.43.10.1882
- Huff, F. J., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1986). Semantic impairment and anomia in Alzheimer's disease. *Brain Lang*, 28(2), 235-249. doi:10.1016/0093-934x(86)90103-3
- Huijbers, W., Mormino, E. C., Schultz, A. P., Wigman, S., Ward, A. M., Larvie, M., . . . Sperling, R. A. (2015). Amyloid-beta deposition in mild cognitive impairment is associated with

- increased hippocampal activity, atrophy and clinical progression. *Brain*, 138(Pt 4), 1023-1035. doi:10.1093/brain/awv007
- Huntley, J. D., & Howard, R. J. (2010). Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25(2), 121-132. doi:10.1002/gps.2314
- Iaccarino, L., Tammewar, G., Ayakta, N., Baker, S. L., Bejanin, A., Boxer, A. L., . . . Rabinovici, G. D. (2018). Local and distant relationships between amyloid, tau and neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Neuroimage Clin*, 17, 452-464. doi:10.1016/j.nicl.2017.09.016
- Iacono, D., Markesbery, W. R., Gross, M., Pletnikova, O., Rudow, G., Zandi, P., & Troncoso, J. C. (2009). The Nun study: clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology*, 73(9), 665-673. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b01077
- Iacono, D., O'Brien, R., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., Pletnikova, O., Rudow, G., . . . Troncoso, J. C. (2008). Neuronal hypertrophy in asymptomatic Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 67(6), 578-589. doi:10.1097/NEN.0b013e3181772794
- Iadecola, C. (2010). The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol*, 120(3), 287-296. doi:10.1007/s00401-010-0718-6
- Iadecola, C. (2013). The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*, 80(4), 844-866. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.008
- Ikonomic, M. D., Klunk, W. E., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopelas, N. D., . . . DeKosky, S. T. (2008). Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, 131(Pt 6), 1630-1645. doi:10.1093/brain/awn016
- Iturria-Medina, Y., Carbonell, F. M., Sotero, R. C., Chouinard-Decorte, F., Evans, A. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2017). Multifactorial causal model of brain (dis)organization and therapeutic intervention: Application to Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 152, 60-77. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.02.058
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Toussaint, P. J., Mateos-Perez, J. M., Evans, A. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset

- Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun*, 7, 11934. doi:10.1038/ncomms11934
- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., . . . Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539-547. doi:10.1212/WNL.0000000000002923
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., . . . Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 12(2), 207-216. doi:10.1016/S1474-4422(12)70291-0
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., . . . Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9(1), 119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
- Jack, C. R., Jr., Lowe, V. J., Senjem, M. L., Weigand, S. D., Kemp, B. J., Shiung, M. M., . . . Petersen, R. C. (2008). 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 131(Pt 3), 665-680. doi:10.1093/brain/awm336
- Jack, C. R., Jr., Lowe, V. J., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Senjem, M. L., Knopman, D. S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(Pt 5), 1355-1365. doi:10.1093/brain/awp062
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Tangalos, E. G., . . . Kokmen, E. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 49(3), 786-794. doi:10.1212/wnl.49.3.786
- Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Lesnick, T. G., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Vemuri, P., . . . Petersen, R. C. (2013). Brain beta-amyloid load approaches a plateau. *Neurology*, 80(10), 890-896. doi:10.1212/WNL.0b013e3182840bbe
- Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Lowe, V., Vemuri, P., . . . Petersen, R. C. (2013). Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity. *Neurology*, 81(20), 1732-1740. doi:10.1212/01.wnl.0000435556.21319.e4

- Jackson, J. S., Witton, J., Johnson, J. D., Ahmed, Z., Ward, M., Randall, A. D., . . . Ashby, M. C. (2017). Altered Synapse Stability in the Early Stages of Tauopathy. *Cell Rep*, 18(13), 3063-3068. doi:10.1016/j.celrep.2017.03.013
- Jacobs, H. I., Visser, P. J., Van Boxtel, M. P., Frisoni, G. B., Tsolaki, M., Papapostolou, P., . . . Verhey, F. R. (2012). Association between white matter hyperintensities and executive decline in mild cognitive impairment is network dependent. *Neurobiol Aging*, 33(1), 201 e201-208. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.015
- Janke, A. L., de Zubizaray, G., Rose, S. E., Griffin, M., Chalk, J. B., & Galloway, G. J. (2001). 4D deformation modeling of cortical disease progression in Alzheimer's dementia. *Magn Reson Med*, 46(4), 661-666. doi:10.1002/mrm.1243
- Jauk, E., Neubauer, A. C., Dunst, B., Fink, A., & Benedek, M. (2015). Gray matter correlates of creative potential: a latent variable voxel-based morphometry study. *Neuroimage*, 111, 312-320. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.02.002
- Jellinger, K. A., & Attems, J. (2007). Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci*, 257(1-2), 80-87. doi:10.1016/j.jns.2007.01.045
- Jeon, S., Kang, J. M., Seo, S., Jeong, H. J., Funck, T., Lee, S. Y., . . . Noh, Y. (2019). Topographical Heterogeneity of Alzheimer's Disease Based on MR Imaging, Tau PET, and Amyloid PET. *Front Aging Neurosci*, 11, 211. doi:10.3389/fnagi.2019.00211
- Joannette, M., Bocti, C., Dupont, P. S., Lavalley, M. M., Nikelski, J., Vallet, G. T., . . . Joubert, S. (2019). Education as a moderator of the relationship between episodic memory and amyloid load in normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. doi:10.1093/gerona/glz235
- Johnson, K. A., Schultz, A., Betensky, R. A., Becker, J. A., Sepulcre, J., Rentz, D., . . . Sperling, R. (2016). Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 79(1), 110-119. doi:10.1002/ana.24546
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Ahmed, Z., Shiung, M. M., Weigand, S. D., Knopman, D. S., . . . Jack, C. R., Jr. (2008). Beta-amyloid burden is not associated with rates of brain atrophy. *Ann Neurol*, 63(2), 204-212. doi:10.1002/ana.21223
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., . . . Kergoat, M. J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild

- cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48(4), 978-988.  
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.019
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E. J., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behav Neurol*, 19(1-2), 35-40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413914>
- Joubert, S., Gardy, L., Didic, M., Rouleau, I., & Barbeau, E. J. (2020). A Meta-Analysis of Semantic Memory in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychol Rev*. doi:10.1007/s11065-020-09453-5
- Jung, R. E., Segall, J. M., Jeremy Bockholt, H., Flores, R. A., Smith, S. M., Chavez, R. S., & Haier, R. J. (2010). Neuroanatomy of creativity. *Hum Brain Mapp*, 31(3), 398-409.  
doi:10.1002/hbm.20874
- Kane, M. J., Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., & Connelly, S. L. (1994). Inhibitory attentional mechanisms and aging. *Psychol Aging*, 9(1), 103-112. doi:10.1037//0882-7974.9.1.103
- Kapeller, P., Barber, R., Vermeulen, R. J., Ader, H., Scheltens, P., Freidl, W., . . . European Task Force of Age Related White Matter, C. (2003). Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*, 34(2), 441-445.  
doi:10.1161/01.str.0000049766.26453.e9
- Karran, E., Mercken, M., & De Strooper, B. (2011). The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 10(9), 698-712. doi:10.1038/nrd3505
- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 43(1), 13-20. doi:10.1212/wnl.43.1\_part\_1.13
- Keilp, J. G., Alexander, G. E., Stern, Y., & Prohovnik, I. (1996). Inferior parietal perfusion, lateralization, and neuropsychological dysfunction in Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, 32(3), 365-383. doi:10.1006/brcg.1996.0071
- Kempler, D., & Goral, M. (2008). Language and Dementia: Neuropsychological Aspects. *Annu Rev Appl Linguist*, 28, 73-90. doi:10.1017/S0267190508080045

- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Wilson, I. A., Nagren, K., Helin, S., Bruck, A., . . . Rinne, J. O. (2006). Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology*, 67(9), 1575-1580. doi:10.1212/01.wnl.0000240117.55680.0a
- Kim, H. J., Im, K., Kwon, H., Lee, J. M., Kim, C., Kim, Y. J., . . . Seo, S. W. (2015). Clinical effect of white matter network disruption related to amyloid and small vessel disease. *Neurology*, 85(1), 63-70. doi:10.1212/WNL.0000000000001705
- Kim, H. J., Yang, J. J., Kwon, H., Kim, C., Lee, J. M., Chun, P., . . . Seo, S. W. (2016). Relative impact of amyloid-beta, lacunes, and downstream imaging markers on cognitive trajectories. *Brain*, 139(Pt 9), 2516-2527. doi:10.1093/brain/aww148
- Kim, K. W., Park, S., Jo, H., Cho, S. H., Kim, S. J., Kim, Y., . . . Kim, H. J. (2020). Identifying a subtype of Alzheimer's disease characterised by predominant right focal cortical atrophy. *Sci Rep*, 10(1), 7256. doi:10.1038/s41598-020-64180-4
- Kivipelto, M., Helkala, E. L., Laakso, M. P., Hanninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., . . . Nissinen, A. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*, 322(7300), 1447-1451. doi:10.1136/bmj.322.7300.1447
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kareholt, I., Winblad, B., . . . Nissinen, A. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 62(10), 1556-1560. doi:10.1001/archneur.62.10.1556
- Kloppenborg, R. P., Nederkoorn, P. J., Geerlings, M. I., & van den Berg, E. (2014). Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis. *Neurology*, 82(23), 2127-2138. doi:10.1212/WNL.0000000000000505
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Langstrom, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55(3), 306-319. doi:10.1002/ana.20009
- Knopman, D. S., Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Vemuri, P., Lowe, V. J., . . . Petersen, R. C. (2013). Brain injury biomarkers are not dependent on beta-amyloid in normal elderly. *Ann Neurol*, 73(4), 472-480. doi:10.1002/ana.23816

- Knopman, D. S., Parisi, J. E., Salviati, A., Floriach-Robert, M., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., . . . Petersen, R. C. (2003). Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol*, 62(11), 1087-1095. doi:10.1093/jnen/62.11.1087
- Koepsell, T. D., & Monsell, S. E. (2012). Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*, 79(15), 1591-1598. doi:10.1212/WNL.0b013e31826e26b7
- Kovari, E., Gold, G., Herrmann, F. R., Canuto, A., Hof, P. R., Michel, J. P., . . . Giannakopoulos, P. (2004). Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. *Stroke*, 35(2), 410-414. doi:10.1161/01.STR.0000110791.51378.4E
- Kume, K., Hanyu, H., Sato, T., Hirao, K., Shimizu, S., Kanetaka, H., . . . Iwamoto, T. (2011). Vascular risk factors are associated with faster decline of Alzheimer disease: a longitudinal SPECT study. *J Neurol*, 258(7), 1295-1303. doi:10.1007/s00415-011-5927-y
- Lambon Ralph, M. A., Ehsan, S., Baker, G. A., & Rogers, T. T. (2012). Semantic memory is impaired in patients with unilateral anterior temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy. *Brain*, 135(Pt 1), 242-258. doi:10.1093/brain/awr325
- Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., Graham, N., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2003). Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain*, 126(Pt 11), 2350-2362. doi:10.1093/brain/awg236
- Lampe, L., Kharabian-Masouleh, S., Kynast, J., Arelin, K., Steele, C. J., Löffler, M., . . . Bazin, P. L. (2019). Lesion location matters: The relationships between white matter hyperintensities on cognition in the healthy elderly. *J Cereb Blood Flow Metab*, 39(1), 36-43. doi:10.1177/0271678X17740501
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*, 312(23), 2551-2561. doi:10.1001/jama.2014.13806
- Langer, N., Peysakhovich, B., Zuk, J., Drott, M., Sliva, D. D., Smith, S., . . . Gaab, N. (2017). White Matter Alterations in Infants at Risk for Developmental Dyslexia. *Cereb Cortex*, 27(2), 1027-1036. doi:10.1093/cercor/bhv281

- Langlois, R., Joubert, S., Benoit, S., Dostie, V., & Rouleau, I. (2016). Memory for Public Events in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: The Importance of Rehearsal. *J Alzheimers Dis*, 50(4), 1023-1033. doi:10.3233/JAD-150722
- Lawrence, A. J., Chung, A. W., Morris, R. G., Markus, H. S., & Barrick, T. R. (2014). Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*, 83(4), 304-311. doi:10.1212/WNL.0000000000000612
- Laws, K. R., Adlington, R. L., Gale, T. M., Moreno-Martinez, F. J., & Sartori, G. (2007). A meta-analytic review of category naming in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 45(12), 2674-2682. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.04.003
- Lee, A. C., Robbins, T. W., & Owen, A. M. (2000). Episodic memory meets working memory in the frontal lobe: functional neuroimaging studies of encoding and retrieval. *Crit Rev Neurobiol*, 14(3-4), 165-197. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12645957>
- Lemaire, P., & Bherer, L. (2005). *Psychologie du vieillissement. Une perspective cognitive*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur.
- Lerch, J. P., Pruessner, J., Zijdenbos, A. P., Collins, D. L., Teipel, S. J., Hampel, H., & Evans, A. C. (2008). Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls. *Neurobiol Aging*, 29(1), 23-30. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.013
- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychol Aging*, 17(4), 677-689. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507363>
- Levinoff, E. J., Saumier, D., & Chertkow, H. (2005). Focused attention deficits in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Cogn*, 57(2), 127-130. doi:10.1016/j.bandc.2004.08.058
- Levy, B. (1996). Improving memory in old age through implicit self-stereotyping. *J Pers Soc Psychol*, 71(6), 1092-1107. doi:10.1037//0022-3514.71.6.1092
- Levy-Copperman, N., Ramirez, J., Lobaugh, N. J., & Black, S. E. (2008). Misclassified tissue volumes in Alzheimer disease patients with white matter hyperintensities: importance of lesion



- segmentation procedures for volumetric analysis. *Stroke*, 39(4), 1134-1141. doi:10.1161/STROKEAHA.107.498196
- Leys, D., & Bombois, S. (2005). White matter hyperintensities: a target for the prevention of cognitive decline? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(9), 1185-1186. doi:10.1136/jnnp.2005.064766
- Lichteim, L. (1885). On Aphasia. *Brain*, 7(4), 433-484. doi:10.1093/brain/7.4.433
- Lim, Y. Y., Ellis, K. A., Harrington, K., Kamer, A., Pietrzak, R. H., Bush, A. I., . . . Group, A. R. (2013). Cognitive consequences of high Abeta amyloid in mild cognitive impairment and healthy older adults: implications for early detection of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 27(3), 322-332. doi:10.1037/a0032321
- Lim, Y. Y., Maruff, P., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A., Darby, D., Ames, D., . . . Group, A. R. (2014). Abeta and cognitive change: examining the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 10(6), 743-751 e741. doi:10.1016/j.jalz.2013.11.005
- Lindeboom, J., & Weinstein, H. (2004). Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *Eur J Pharmacol*, 490(1-3), 83-86. doi:10.1016/j.ejphar.2004.02.046
- Lo, R. Y., Hubbard, A. E., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Petersen, R. C., Aisen, P. S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2011). Longitudinal change of biomarkers in cognitive decline. *Arch Neurol*, 68(10), 1257-1266. doi:10.1001/archneurol.2011.123
- Lo, R. Y., Jagust, W. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). Vascular burden and Alzheimer disease pathologic progression. *Neurology*, 79(13), 1349-1355. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c1b9d
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., DeKosky, S., Bauer, R. M., Rosselli, M., Guinjoan, S. M., . . . Duara, R. (2018). Utilizing semantic intrusions to identify amyloid positivity in mild cognitive impairment. *Neurology*, 91(10), e976-e984. doi:10.1212/WNL.00000000000006128
- Low, A., Mak, E., Rowe, J. B., Markus, H. S., & O'Brien, J. T. (2019). Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review. *Ageing Res Rev*, 53, 100916. doi:10.1016/j.arr.2019.100916

- Luchsinger, J. A., Brickman, A. M., Reitz, C., Cho, S. J., Schupf, N., Manly, J. J., . . . Brown, T. R. (2009). Subclinical cerebrovascular disease in mild cognitive impairment. *Neurology*, 73(6), 450-456. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b1636a
- Luchsinger, J. A., Reitz, C., Honig, L. S., Tang, M. X., Shea, S., & Mayeux, R. (2005). Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, 65(4), 545-551. doi:10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc
- Ma, Y., Zhang, S., Li, J., Zheng, D. M., Guo, Y., Feng, J., & Ren, W. D. (2014). Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease with different lengths of follow-up: a meta-analysis. [Corrected]. *Medicine (Baltimore)*, 93(27), e150. doi:10.1097/MD.0000000000000150
- Maccioni, R. B., Farias, G., Morales, I., & Navarrete, L. (2010). The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease. *Arch Med Res*, 41(3), 226-231. doi:10.1016/j.arcmed.2010.03.007
- Macoir, J., Laforce, R., Jr., Monetta, L., & Wilson, M. (2014). [Language deficits in major forms of dementia and primary progressive aphasia: an update according to new diagnostic criteria]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 12(2), 199-208. doi:10.1684/pnv.2014.0466
- Magon, S., Gaetano, L., Chakravarty, M. M., Lerch, J. P., Naegelin, Y., Stippich, C., . . . Sprenger, T. (2014). White matter lesion filling improves the accuracy of cortical thickness measurements in multiple sclerosis patients: a longitudinal study. *BMC Neurosci*, 15, 106. doi:10.1186/1471-2202-15-106
- Makin, S. (2018). The amyloid hypothesis on trial. *Nature*, 559(7715), S4-S7. doi:10.1038/d41586-018-05719-4
- Makino, T., Umegaki, H., Suzuki, Y., Yanagawa, M., Nonogaki, Z., Nakashima, H., & Kuzuya, M. (2014). Relationship between small cerebral white matter lesions and cognitive function in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 14(4), 819-826. doi:10.1111/ggi.12176
- Marchant, N. L., Reed, B. R., Sanossian, N., Madison, C. M., Kriger, S., Dhada, R., . . . Jagust, W. J. (2013). The aging brain and cognition: contribution of vascular injury and abeta to mild cognitive dysfunction. *JAMA Neurol*, 70(4), 488-495. doi:10.1001/2013.jamaneurol.405

- Matthews, F. E., Stephan, B. C., Robinson, L., Jagger, C., Barnes, L. E., Arthur, A., . . . Ageing Studies, C. (2016). A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun*, 7, 11398. doi:10.1038/ncomms11398
- Mattsson, N., Insel, P. S., Aisen, P. S., Jagust, W., Mackin, S., Weiner, M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2015). Brain structure and function as mediators of the effects of amyloid on memory. *Neurology*, 84(11), 1136-1144. doi:10.1212/WNL.0000000000001375
- Maurer, S. V., & Williams, C. L. (2017). The Cholinergic System Modulates Memory and Hippocampal Plasticity via Its Interactions with Non-Neuronal Cells. *Front Immunol*, 8, 1489. doi:10.3389/fimmu.2017.01489
- McAleese, K. E., Firbank, M., Dey, M., Colloby, S. J., Walker, L., Johnson, M., . . . Attems, J. (2015). Cortical tau load is associated with white matter hyperintensities. *Acta Neuropathol Commun*, 3, 60. doi:10.1186/s40478-015-0240-0
- McArdle, J. J., Ferrer-Caja, E., Hamagami, F., & Woodcock, R. W. (2002). Comparative longitudinal structural analyses of the growth and decline of multiple intellectual abilities over the life span. *Dev Psychol*, 38(1), 115-142. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806695>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944. doi:10.1212/wnl.34.7.939
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Mechelli, A., Humphreys, G. W., Mayall, K., Olson, A., & Price, C. J. (2000). Differential effects of word length and visual contrast in the fusiform and lingual gyri during reading. *Proc Biol Sci*, 267(1455), 1909-1913. doi:10.1098/rspb.2000.1229

- Meiran, N., Gotler, A., & Perlman, A. (2001). Old age is associated with a pattern of relatively intact and relatively impaired task-set switching abilities. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 56(2), P88-102. doi:10.1093/geronb/56.2.p88
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One*, 7(6), e38268. doi:10.1371/journal.pone.0038268
- Meraz-Rios, M. A., Toral-Rios, D., Franco-Bocanegra, D., Villeda-Hernandez, J., & Campos-Pena, V. (2013). Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Front Integr Neurosci*, 7, 59. doi:10.3389/fnint.2013.00059
- Meyer, J. S., Rauch, G., Rauch, R. A., & Haque, A. (2000). Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging*, 21(2), 161-169. doi:10.1016/s0197-4580(00)00136-6
- Mintun, M. A., Larossa, G. N., Sheline, Y. I., Dence, C. S., Lee, S. Y., Mach, R. H., . . . Morris, J. C. (2006). [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 67(3), 446-452. doi:10.1212/01.wnl.0000228230.26044.a4
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 119(4), 252-265. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x
- Miyakawa, T., & Kuramoto, R. (1989). Ultrastructural study of senile plaques and microvessels in the brain with Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Ann Med*, 21(2), 99-102. doi:10.3109/07853898909149193
- Montal, V., Vilaplana, E., Alcolea, D., Pegueroles, J., Pasternak, O., Gonzalez-Ortiz, S., . . . Fortea, J. (2018). Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*, 14(3), 340-351. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.013
- Mormino, E. C., Betensky, R. A., Hedden, T., Schultz, A. P., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., . . . Sperling, R. A. (2014). Synergistic effect of beta-amyloid and neurodegeneration on cognitive decline in clinically normal individuals. *JAMA Neurol*, 71(11), 1379-1385. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2031

- Mormino, E. C., Kluth, J. T., Madison, C. M., Rabinovici, G. D., Baker, S. L., Miller, B. L., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*, *132*(Pt 5), 1310-1323. doi:10.1093/brain/awn320
- Morris, J. C., Roe, C. M., Xiong, C., Fagan, A. M., Goate, A. M., Holtzman, D. M., & Mintun, M. A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol*, *67*(1), 122-131. doi:10.1002/ana.21843
- Mortamais, M., Artero, S., & Ritchie, K. (2014). White matter hyperintensities as early and independent predictors of Alzheimer's disease risk. *J Alzheimers Dis*, *42 Suppl 4*, S393-400. doi:10.3233/JAD-141473
- Mosconi, L., Tsui, W. H., De Santi, S., Li, J., Rusinek, H., Convit, A., . . . de Leon, M. J. (2005). Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology*, *64*(11), 1860-1867. doi:10.1212/01.WNL.0000163856.13524.08
- Mouton, P. R., Martin, L. J., Calhoun, M. E., Dal Forno, G., & Price, D. L. (1998). Cognitive decline strongly correlates with cortical atrophy in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging*, *19*(5), 371-377. doi:10.1016/s0197-4580(98)00080-3
- Mullan, M., Houlden, H., Crawford, F., Kennedy, A., Rogues, P., & Rossor, M. (1993). Age of onset in familial early onset Alzheimer's disease correlates with genetic aetiology. *Am J Med Genet*, *48*(3), 129-130. doi:10.1002/ajmg.1320480303
- Mungas, D., Jagust, W. J., Reed, B. R., Kramer, J. H., Weiner, M. W., Schuff, N., . . . Chui, H. C. (2001). MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology*, *57*(12), 2229-2235. doi:10.1212/wnl.57.12.2229
- Negwer, C., Sollmann, N., Ille, S., Hauck, T., Maurer, S., Kirschke, J. S., . . . Krieg, S. M. (2017). Language pathway tracking: comparing nTMS-based DTI fiber tracking with a cubic ROIs-based protocol. *J Neurosurg*, *126*(3), 1006-1014. doi:10.3171/2016.2.JNS152382
- Nelson, P. T., Alafuzoff, I., Bigio, E. H., Bouras, C., Braak, H., Cairns, N. J., . . . Beach, T. G. (2012). Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*, *71*(5), 362-381. doi:10.1097/NEN.0b013e31825018f7

- Nelson, P. T., Braak, H., & Markesbery, W. R. (2009). Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68(1), 1-14. doi:10.1097/NEN.0b013e3181919a48
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levalahti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., . . . Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385(9984), 2255-2263. doi:10.1016/S0140-6736(15)60461-5
- Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. (2002). Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychol Aging*, 17(1), 56-71. doi:10.1037//0882-7974.17.1.56
- Nordberg, A. (2007). Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*, 20(4), 398-402. doi:10.1097/WCO.0b013e3281a47744
- Nordberg, A., Rinne, J. O., Kadir, A., & Langstrom, B. (2010). The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 6(2), 78-87. doi:10.1038/nrneurol.2009.217
- O'Brien, R. J., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., Ferrucci, L., Crain, B. J., Pletnikova, O., . . . Troncoso, J. C. (2009). Neuropathologic studies of the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *J Alzheimers Dis*, 18(3), 665-675. doi:10.3233/JAD-2009-1179
- O'Sullivan, M., Morris, R. G., Huckstep, B., Jones, D. K., Williams, S. C., & Markus, H. S. (2004). Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(3), 441-447. doi:10.1136/jnnp.2003.014910
- Ogomori, K., Kitamoto, T., Tateishi, J., Sato, Y., Suetsugu, M., & Abe, M. (1989). Beta-protein amyloid is widely distributed in the central nervous system of patients with Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 134(2), 243-251. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2464938>
- Oh, H., Madison, C., Villeneuve, S., Markley, C., & Jagust, W. J. (2014). Association of gray matter atrophy with age, beta-amyloid, and cognition in aging. *Cereb Cortex*, 24(6), 1609-1618. doi:10.1093/cercor/bht017

- Ohnishi, T., Matsuda, H., Tabira, T., Asada, T., & Uno, M. (2001). Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(9), 1680-1685.
- Olivetti Belardinelli, M., Palmiero, M., Sestieri, C., Nardo, D., Di Matteo, R., Londei, A., . . . Romani, G. L. (2009). An fMRI investigation on image generation in different sensory modalities: the influence of vividness. *Acta Psychol (Amst)*, 132(2), 190-200. doi:10.1016/j.actpsy.2009.06.009
- Palmqvist, S., Scholl, M., Strandberg, O., Mattsson, N., Stomrud, E., Zetterberg, H., . . . Hansson, O. (2017). Earliest accumulation of beta-amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity. *Nat Commun*, 8(1), 1214. doi:10.1038/s41467-017-01150-x
- Pantoni, L., & Garcia, J. H. (1997). Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke*, 28(3), 652-659. doi:10.1161/01.str.28.3.652
- Panza, F., Lozupone, M., Logroscino, G., & Imbimbo, B. P. (2019). A critical appraisal of amyloid-beta-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 15(2), 73-88. doi:10.1038/s41582-018-0116-6
- Parisi, J. M., Gross, A. L., Rebok, G. W., Saczynski, J. S., Crowe, M., Cook, S. E., . . . Unverzagt, F. W. (2011). Modeling change in memory performance and memory perceptions: findings from the ACTIVE study. *Psychol Aging*, 26(3), 518-524. doi:10.1037/a0022458
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging*, 17(2), 299-320. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12061414>
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(12), 976-987. doi:10.1038/nrn2277
- Pereira, F. S., Yassuda, M. S., Oliveira, A. M., & Forlenza, O. V. (2008). Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 20(6), 1104-1115. doi:10.1017/S1041610208007631

- Peres, K., Brayne, C., Matharan, F., Grasset, L., Helmer, C., Letenneur, L., . . . Dartigues, J. F. (2017). Trends in Prevalence of Dementia in French Farmers from Two Epidemiological Cohorts. *J Am Geriatr Soc*, 65(2), 415-420. doi:10.1111/jgs.14575
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122 ( Pt 3), 383-404. doi:10.1093/brain/122.3.383
- Perry, R. J., Watson, P., & Hodges, J. R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, 38(3), 252-271. doi:10.1016/s0028-3932(99)00079-2
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., . . . Jack, C. R., Jr. (2009). Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*, 66(12), 1447-1455. doi:10.1001/archneurol.2009.266
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56(3), 303-308. doi:10.1001/archneur.56.3.303
- Petersen, R. C., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Rocca, W. A., Roberts, R. O., Mielke, M. M., . . . Jack, C. R., Jr. (2016). Association of Elevated Amyloid Levels With Cognition and Biomarkers in Cognitively Normal People From the Community. *JAMA Neurol*, 73(1), 85-92. doi:10.1001/jamaneurol.2015.3098
- Pignatti, R., Rabuffetti, M., Imbornone, E., Mantovani, F., Alberoni, M., Farina, E., & Canal, N. (2005). Specific impairments of selective attention in mild Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27(4), 436-448. doi:10.1080/13803390490520427
- Pike, K. E., Savage, G., Villemagne, V. L., Ng, S., Moss, S. A., Maruff, P., . . . Rowe, C. C. (2007). Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2837-2844. doi:10.1093/brain/awm238
- Pineault, J., Jolicoeur, P., Grimault, S., Bermudez, P., Brambati, S. M., Lacombe, J., . . . Joubert, S. (2018). Functional changes in the cortical semantic network in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 32(4), 417-435. doi:10.1037/neu0000466



- Pini, L., Pievani, M., Bocchetta, M., Altomare, D., Bosco, P., Cavedo, E., . . . Frisoni, G. B. (2016). Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res Rev*, 30, 25-48. doi:10.1016/j.arr.2016.01.002
- Price, J. L., McKeel, D. W., Jr., Buckles, V. D., Roe, C. M., Xiong, C., Grundman, M., . . . Morris, J. C. (2009). Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 30(7), 1026-1036. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.002
- Price, J. L., & Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 45(3), 358-368. doi:10.1002/1531-8249(199903)45:3<358::aid-ana12>3.0.co;2-x
- Prins, N. D., & Scheltens, P. (2015). White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*, 11(3), 157-165. doi:10.1038/nrneurol.2015.10
- Prins, N. D., van Straaten, E. C., van Dijk, E. J., Simoni, M., van Schijndel, R. A., Vrooman, H. A., . . . Barkhof, F. (2004). Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics. *Neurology*, 62(9), 1533-1539. doi:10.1212/01.wnl.0000123264.40498.b6
- Provenzano, F. A., Muraskin, J., Tosto, G., Narkhede, A., Wasserman, B. T., Griffith, E. Y., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? *JAMA Neurol*, 70(4), 455-461. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1321
- Putcha, D., Brickhouse, M., O'Keefe, K., Sullivan, C., Rentz, D., Marshall, G., . . . Sperling, R. (2011). Hippocampal hyperactivation associated with cortical thinning in Alzheimer's disease signature regions in non-demented elderly adults. *J Neurosci*, 31(48), 17680-17688. doi:10.1523/JNEUROSCI.4740-11.2011
- Rabinovici, G. D., Furst, A. J., Alkalay, A., Racine, C. A., O'Neil, J. P., Janabi, M., . . . Jagust, W. J. (2010). Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. *Brain*, 133(Pt 2), 512-528. doi:10.1093/brain/awp326
- Raji, C. A., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Carmichael, O. T., Longstreth, W. T., Jr., Gach, H. M., . . . Becker, J. T. (2012). White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively

- normal elders. *Neurobiol Aging*, 33(4), 834 e837-816. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.010
- Ralph, M. A., Jefferies, E., Patterson, K., & Rogers, T. T. (2017). The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat Rev Neurosci*, 18(1), 42-55. doi:10.1038/nrn.2016.150
- Rama, S., Zbili, M., & Debanne, D. (2018). Signal propagation along the axon. *Curr Opin Neurobiol*, 51, 37-44. doi:10.1016/j.conb.2018.02.017
- Ramirez, J., Berezuk, C., McNeely, A. A., Gao, F., McLaurin, J., & Black, S. E. (2016). Imaging the Perivascular Space as a Potential Biomarker of Neurovascular and Neurodegenerative Diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 36(2), 289-299. doi:10.1007/s10571-016-0343-6
- Rathore, S., Habes, M., Iftikhar, M. A., Shacklett, A., & Davatzikos, C. (2017). A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages. *Neuroimage*, 155, 530-548. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.03.057
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., . . . Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*, 7(3), 268-282. doi:10.1093/cercor/7.3.268
- Raz, N., Yang, Y., Dahle, C. L., & Land, S. (2012). Volume of white matter hyperintensities in healthy adults: contribution of age, vascular risk factors, and inflammation-related genetic variants. *Biochim Biophys Acta*, 1822(3), 361-369. doi:10.1016/j.bbadis.2011.08.007
- Reddy, P. H., Manczak, M., Mao, P., Calkins, M. J., Reddy, A. P., & Shirendeb, U. (2010). Amyloid-beta and mitochondria in aging and Alzheimer's disease: implications for synaptic damage and cognitive decline. *J Alzheimers Dis*, 20 Suppl 2, S499-512. doi:10.3233/JAD-2010-100504
- Reid, A. T., van Norden, A. G., de Laat, K. F., van Oudheusden, L. J., Zwiers, M. P., Evans, A. C., . . . Kotter, R. (2010). Patterns of cortical degeneration in an elderly cohort with cerebral small vessel disease. *Hum Brain Mapp*, 31(12), 1983-1992. doi:10.1002/hbm.20994
- Reijmer, Y. D., Leemans, A., Caeyenberghs, K., Heringa, S. M., Koek, H. L., Biessels, G. J., & Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study, G. (2013). Disruption of cerebral networks and

- cognitive impairment in Alzheimer disease. *Neurology*, 80(15), 1370-1377. doi:10.1212/WNL.0b013e31828c2ee5
- Reisberg, B., Franssen, E. H., Hasan, S. M., Monteiro, I., Boksay, I., Souren, L. E., . . . Kluger, A. (1999). Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249 Suppl 3, 28-36. doi:10.1007/pl00014170
- Rentz, D. M., Huh, T. J., Sardinha, L. M., Moran, E. K., Becker, J. A., Daffner, K. R., . . . Johnson, K. A. (2007). Intelligence quotient-adjusted memory impairment is associated with abnormal single photon emission computed tomography perfusion. *J Int Neuropsychol Soc*, 13(5), 821-831. doi:10.1017/S1355617707071056
- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., . . . Johnson, K. A. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol*, 67(3), 353-364. doi:10.1002/ana.21904
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci*, 23(8), 3295-3301. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716936>
- Richter, N., Michel, A., Onur, O. A., Kracht, L., Dietlein, M., Tittgemeyer, M., . . . Kukolja, J. (2017). White matter lesions and the cholinergic deficit in aging and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 53, 27-35. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.012
- Riddle, D. R., Sonntag, W. E., & Lichtenwalner, R. J. (2003). Microvascular plasticity in aging. *Ageing Res Rev*, 2(2), 149-168. doi:10.1016/s1568-1637(02)00064-8
- Rimrodt, S. L., Peterson, D. J., Denckla, M. B., Kaufmann, W. E., & Cutting, L. E. (2010). White matter microstructural differences linked to left perisylvian language network in children with dyslexia. *Cortex*, 46(6), 739-749. doi:10.1016/j.cortex.2009.07.008
- Riudavets, M. A., Iacono, D., Resnick, S. M., O'Brien, R., Zonderman, A. B., Martin, L. J., . . . Troncoso, J. C. (2007). Resistance to Alzheimer's pathology is associated with nuclear hypertrophy in neurons. *Neurobiol Aging*, 28(10), 1484-1492. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.005

- Rizvi, B., Narkhede, A., Last, B. S., Budge, M., Tosto, G., Manly, J. J., . . . Brickman, A. M. (2018). The effect of white matter hyperintensities on cognition is mediated by cortical atrophy. *Neurobiol Aging*, 64, 25-32. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.006
- Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Devous, M. D., Sr., Rieck, J. R., Hebrank, A. C., Diaz-Arrastia, R., . . . Park, D. C. (2012). beta-Amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences. *Neurology*, 78(6), 387-395. doi:10.1212/WNL.0b013e318245d295
- Rombouts, S. A., Barkhof, F., Witter, M. P., & Scheltens, P. (2000). Unbiased whole-brain analysis of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 285(3), 231-233. doi:10.1016/s0304-3940(00)01067-3
- Ronnlund, M., Nyberg, L., Backman, L., & Nilsson, L. G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychol Aging*, 20(1), 3-18. doi:10.1037/0882-7974.20.1.3
- Roseborough, A., Ramirez, J., Black, S. E., & Edwards, J. D. (2017). Associations between amyloid beta and white matter hyperintensities: A systematic review. *Alzheimers Dement*, 13(10), 1154-1167. doi:10.1016/j.jalz.2017.01.026
- Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Masaki, K. H., Murdaugh, C., Trockman, C., . . . White, L. R. (1997). Frequency and characteristics of silent dementia among elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*, 277(10), 800-805. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052709>
- Rossi, R., Geroldi, C., Bresciani, L., Testa, C., Binetti, G., Zanetti, O., & Frisoni, G. B. (2007). Clinical and neuropsychological features associated with structural imaging patterns in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 23(3), 175-183. doi:10.1159/000098543
- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., . . . Villemagne, V. L. (2007). Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68(20), 1718-1725. doi:10.1212/01.wnl.0000261919.22630.ea

- Sabuncu, M. R., Desikan, R. S., Sepulcre, J., Yeo, B. T., Liu, H., Schmansky, N. J., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2011). The dynamics of cortical and hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 68(8), 1040-1048. doi:10.1001/archneurol.2011.167
- Saint-Aubert, L., Puel, M., Chollet, F., & Pariente, J. (2012). [Early diagnosis of Alzheimer's disease]. *Rev Neurol (Paris)*, 168(11), 825-832. doi:10.1016/j.neurol.2012.07.006
- Salthouse, T. (2012). Consequences of age-related cognitive declines. *Annu Rev Psychol*, 63, 201-226. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100328
- Salthouse, T. A. (1992). Working-memory mediation of adult age differences in integrative reasoning. *Mem Cognit*, 20(4), 413-423. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1495403>
- Salthouse, T. A. (1996). General and specific speed mediation of adult age differences in memory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 51(1), P30-42. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8548516>
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging*, 30(4), 507-514. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc*, 16(5), 754-760. doi:10.1017/S1355617710000706
- Salthouse, T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging*, 34(1), 17-24. doi:10.1037/pag0000288
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *J Exp Psychol Gen*, 132(4), 566-594. doi:10.1037/0096-3445.132.4.566
- Salthouse, T. A., Fristoe, N. M., Lineweaver, T. T., & Coon, V. E. (1995). Aging of attention: does the ability to divide decline? *Mem Cognit*, 23(1), 59-71. doi:10.3758/bf03210557
- Salthouse, T. A., Toth, J., Daniels, K., Parks, C., Pak, R., Wolbrette, M., & Hocking, K. J. (2000). Effects of aging on efficiency of task switching in a variant of the trail making test. *Neuropsychology*, 14(1), 102-111. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10674802>

- Satizabal, C., Beiser, A. S., & Seshadri, S. (2016). Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 375(1), 93-94. doi:10.1056/NEJMc1604823
- Satler, C., Guimaraes, L., & Tomaz, C. (2017). Planning ability impairments in probable Alzheimer's disease patients: Evidence from the Tower of London test. *Dement Neuropsychol*, 11(2), 137-144. doi:10.1590/1980-57642016dn11-020006
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology (journal)*, 7, 273-295.
- Satz, P., Cole, M. A., Hardy, D. J., & Rassovsky, Y. (2011). Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. *J Clin Exp Neuropsychol*, 33(1), 121-130. doi:10.1080/13803395.2010.493151
- Scahill, R. I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J. L., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2003). A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, 60(7), 989-994. doi:10.1001/archneur.60.7.989
- Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., & Mufson, E. J. (2006). Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 27(10), 1372-1384. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.012
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., . . . Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(10), 967-972. doi:10.1136/jnnp.55.10.967
- Schmitt, F. A., Davis, D. G., Wekstein, D. R., Smith, C. D., Ashford, J. W., & Markesbery, W. R. (2000). "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology*, 55(3), 370-376. doi:10.1212/wnl.55.3.370
- Schneider, J. A., Aggarwal, N. T., Barnes, L., Boyle, P., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis*, 18(3), 691-701. doi:10.3233/JAD-2009-1227
- Schneider, J. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2004). Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology*, 62(7), 1148-1155. doi:10.1212/01.wnl.0000118211.78503.f5

- Schneider, L. (2020). A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 19(2), 111-112. doi:10.1016/S1474-4422(19)30480-6
- Schott, J. M., Fox, N. C., Frost, C., Scahill, R. I., Janssen, J. C., Chan, D., . . . Rossor, M. N. (2003). Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 53(2), 181-188. doi:10.1002/ana.10424
- Schreiner, S. J., Kirchner, T., Narkhede, A., Wyss, M., Van Bergen, J. M. G., Steininger, S. C., . . . Unschuld, P. G. (2018). Brain amyloid burden and cerebrovascular disease are synergistically associated with neurometabolism in cognitively unimpaired older adults. *Neurobiol Aging*, 63, 152-161. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.004
- Scott, J. A., Braskie, M. N., Tosun, D., Maillard, P., Thompson, P. M., Weiner, M., . . . Adni. (2016). Cerebral amyloid is associated with greater white-matter hyperintensity accrual in cognitively normal older adults. *Neurobiol Aging*, 48, 48-52. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.014
- Selkoe, D. J. (2002). Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 298(5594), 789-791. doi:10.1126/science.1074069
- Selkoe, D. J. (2019). Alzheimer disease and aducanumab: adjusting our approach. *Nat Rev Neurol*, 15(7), 365-366. doi:10.1038/s41582-019-0205-1
- Selnes, P., Grambaite, R., Rincon, M., Bjornerud, A., Gjerstad, L., Hessen, E., . . . Fladby, T. (2015). Hippocampal complex atrophy in poststroke and mild cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(11), 1729-1737. doi:10.1038/jcbfm.2015.110
- Serra, L., Fadda, L., Perri, R., Spano, B., Marra, C., Castelli, D., . . . Bozzali, M. (2014). Constructional apraxia as a distinctive cognitive and structural brain feature of pre-senile Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 38(2), 391-402. doi:10.3233/JAD-130656
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 1(1), a006189. doi:10.1101/cshperspect.a006189
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussiere, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., . . . Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537(7618), 50-56. doi:10.1038/nature19323

- Shiee, N., Bazin, P. L., Cuzzocreo, J. L., Ye, C., Kishore, B., Carass, A., . . . Pham, D. L. (2014). Reconstruction of the human cerebral cortex robust to white matter lesions: method and validation. *Hum Brain Mapp*, 35(7), 3385-3401. doi:10.1002/hbm.22409
- Silbert, L. C., Quinn, J. F., Moore, M. M., Corbridge, E., Ball, M. J., Murdoch, G., . . . Kaye, J. A. (2003). Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology*, 61(4), 487-492. doi:10.1212/01.wnl.0000079053.77227.14
- Silvia, P. J., Beaty, R. E., & Nusbaum, E. C. (2013). Verbal fluency and creativity: General and specific contributions of broad retrieval ability (Gr) factors to divergent thinking. *Intelligence*, 41(5), 328-340. doi:https://doi.org/10.1016/j.intell.2013.05.004
- Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M. M., Elbaz, A., Berr, C., Ebmeier, K. P., . . . Dugravot, A. (2012). Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*, 344, d7622. doi:10.1136/bmj.d7622
- Sinz, H., Zamarian, L., Benke, T., Wenning, G. K., & Delazer, M. (2008). Impact of ambiguity and risk on decision making in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(7), 2043-2055. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.002
- Skoog, I., Davidsson, P., Aevansson, O., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., & Blennow, K. (2003). Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-year-olds. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 15(3), 169-176. doi:10.1159/000068478
- Skoog, I., & Gustafson, D. (2006). Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res*, 28(6), 605-611. doi:10.1179/016164106X130506
- Small, B. J., Mobly, J. L., Laukka, E. J., Jones, S., & Backman, L. (2003). Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, 179, 29-33. doi:10.1034/j.1600-0404.107.s179.6.x
- Small, S. A., & Duff, K. (2008). Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron*, 60(4), 534-542. doi:10.1016/j.neuron.2008.11.007
- Smith, E. E., Salat, D. H., Jeng, J., McCreary, C. R., Fischl, B., Schmahmann, J. D., . . . Greenberg, S. M. (2011). Correlations between MRI white matter lesion location and executive function



- and episodic memory. *Neurology*, 76(17), 1492-1499. doi:10.1212/WNL.0b013e318217e7c8
- Snitz, B. E., Weissfeld, L. A., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Saxton, J., Singhabahu, D. M., . . . Dekosky, S. T. (2013). Cognitive trajectories associated with beta-amyloid deposition in the oldest-old without dementia. *Neurology*, 80(15), 1378-1384. doi:10.1212/WNL.0b013e31828c2fc8
- Snyder, H. M., Asthana, S., Bain, L., Brinton, R., Craft, S., Dubal, D. B., . . . Carrillo, M. C. (2016). Sex biology contributions to vulnerability to Alzheimer's disease: A think tank convened by the Women's Alzheimer's Research Initiative. *Alzheimers Dement*, 12(11), 1186-1196. doi:10.1016/j.jalz.2016.08.004
- Sorel, O., & Pennequin, V. (2008). Aging of the planning process: the role of executive functioning. *Brain Cogn*, 66(2), 196-201. doi:10.1016/j.bandc.2007.07.006
- Spencer, W. D., & Raz, N. (1995). Differential effects of aging on memory for content and context: a meta-analysis. *Psychol Aging*, 10(4), 527-539. doi:10.1037//0882-7974.10.4.527
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 22(2), 461-479. doi:10.1037//0096-1523.22.2.461
- St-Laurent, M., Abdi, H., Burianova, H., & Grady, C. L. (2011). Influence of aging on the neural correlates of autobiographical, episodic, and semantic memory retrieval. *J Cogn Neurosci*, 23(12), 4150-4163. doi:10.1162/jocn\_a\_00079
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(3), 448-460. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11939702>

- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 11(11), 1006-1012. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6
- Stern, Y., Albert, S., Tang, M. X., & Tsai, W. Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*, 53(9), 1942-1947. doi:10.1212/wnl.53.9.1942
- Stern, Y., Alexander, G. E., Prohovnik, I., Stricks, L., Link, B., Lennon, M. C., & Mayeux, R. (1995). Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology*, 45(1), 55-60. doi:10.1212/wnl.45.1.55
- Storandt, M., Mintun, M. A., Head, D., & Morris, J. C. (2009). Cognitive decline and brain volume loss as signatures of cerebral amyloid-beta peptide deposition identified with Pittsburgh compound B: cognitive decline associated with Abeta deposition. *Arch Neurol*, 66(12), 1476-1481. doi:10.1001/archneurol.2009.272
- Swanberg, M. M., Tractenberg, R. E., Mohs, R., Thal, L. J., & Cummings, J. L. (2004). Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 61(4), 556-560. doi:10.1001/archneur.61.4.556
- Swardfager, W., Cogo-Moreira, H., Masellis, M., Ramirez, J., Herrmann, N., Edwards, J. D., . . . Black, S. E. (2018). The effect of white matter hyperintensities on verbal memory: Mediation by temporal lobe atrophy. *Neurology*, 90(8), e673-e682. doi:10.1212/WNL.0000000000004983
- Tamnes, C. K., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Ostby, Y., Grydeland, H., Richardson, G., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). Brain development and aging: overlapping and unique patterns of change. *Neuroimage*, 68, 63-74. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.039
- Terry, R. D., Masliah, E., Salmon, D. P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., . . . Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*, 30(4), 572-580. doi:10.1002/ana.410300410

- Thambisetty, M., Wan, J., Carass, A., An, Y., Prince, J. L., & Resnick, S. M. (2010). Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging. *Neuroimage*, 52(4), 1215-1223. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.258
- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., de Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J., . . . Toga, A. W. (2003). Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 23(3), 994-1005. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574429>
- Thompson, P. M., Mega, M. S., Woods, R. P., Zoumalan, C. I., Lindshield, C. J., Blanton, R. E., . . . Toga, A. W. (2001). Cortical change in Alzheimer's disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. *Cereb Cortex*, 11(1), 1-16. doi:10.1093/cercor/11.1.1
- Tiehuis, A. M., Vincken, K. L., Mali, W. P., Kappelle, L. J., Anbeek, P., Algra, A., & Biessels, G. J. (2008). Automated and visual scoring methods of cerebral white matter hyperintensities: relation with age and cognitive function. *Cerebrovasc Dis*, 25(1-2), 59-66. doi:10.1159/000111500
- Tierney, M. C., Yao, C., Kiss, A., & McDowell, I. (2005). Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, 64(11), 1853-1859. doi:10.1212/01.WNL.0000163773.21794.0B
- Tosto, G., Zimmerman, M. E., Hamilton, J. L., Carmichael, O. T., Brickman, A. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2015). The effect of white matter hyperintensities on neurodegeneration in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, 11(12), 1510-1519. doi:10.1016/j.jalz.2015.05.014
- Tosun, D., Schuff, N., Mathis, C. A., Jagust, W., Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2011). Spatial patterns of brain amyloid-beta burden and atrophy rate associations in mild cognitive impairment. *Brain*, 134(Pt 4), 1077-1088. doi:10.1093/brain/awr044
- Tremblay, P., & Dick, A. S. (2016). Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain Lang*, 162, 60-71. doi:10.1016/j.bandl.2016.08.004
- Tuladhar, A. M., Reid, A. T., Shumskaya, E., de Laat, K. F., van Norden, A. G., van Dijk, E. J., . . . de Leeuw, F. E. (2015). Relationship between white matter hyperintensities, cortical thickness, and cognition. *Stroke*, 46(2), 425-432. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007146

- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8(3), 198-204. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G
- Van Beijsterveldt, C. E., van Boxtel, M. P., Bosma, H., Houx, P. J., Buntinx, F., & Jolles, J. (2002). Predictors of attrition in a longitudinal cognitive aging study: the Maastricht Aging Study (MAAS). *J Clin Epidemiol*, 55(3), 216-223. doi:10.1016/s0895-4356(01)00473-5
- van den Berg, E., Geerlings, M. I., Biessels, G. J., Nederkoorn, P. J., & Kloppenborg, R. P. (2018). White Matter Hyperintensities and Cognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Domain-Specific Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 63(2), 515-527. doi:10.3233/JAD-170573
- van den Heuvel, D. M., ten Dam, V. H., de Craen, A. J., Admiraal-Behloul, F., Olofsen, H., Bollen, E. L., . . . van Buchem, M. A. (2006). Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(2), 149-153. doi:10.1136/jnnp.2005.070193
- Van Dijk, K. R., Van Gerven, P. W., Van Boxtel, M. P., Van der Elst, W., & Jolles, J. (2008). No protective effects of education during normal cognitive aging: results from the 6-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Psychol Aging*, 23(1), 119-130. doi:10.1037/0882-7974.23.1.119
- Vanderauwera, J., Wouters, J., Vandermosten, M., & Ghesquiere, P. (2017). Early dynamics of white matter deficits in children developing dyslexia. *Dev Cogn Neurosci*, 27, 69-77. doi:10.1016/j.dcn.2017.08.003
- Vannorsdall, T. D., Maroof, D. A., Gordon, B., & Schretlen, D. J. (2012). Ideational fluency as a domain of human cognition. *Neuropsychology*, 26(3), 400-405. doi:10.1037/a0027989
- Vaughan, L., & Giovanello, K. (2010). Executive function in daily life: Age-related influences of executive processes on instrumental activities of daily living. *Psychol Aging*, 25(2), 343-355. doi:10.1037/a0017729
- Vemuri, P., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Whitwell, J. L., Kantarci, K., Knopman, D. S., . . . Jack, C. R., Jr. (2008). Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images:

- validation studies. *Neuroimage*, 39(3), 1186-1197. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.09.073
- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Preboske, G. M., Kantarci, K., . . . Jack, C. R., Jr. (2015). Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*, 138(Pt 3), 761-771. doi:10.1093/brain/awu393
- Vemuri, P., Weigand, S. D., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Smith, G. E., Trojanowski, J. Q., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2011). Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain*, 134(Pt 5), 1479-1492. doi:10.1093/brain/awr049
- Verhaeghen, P., & Salthouse, T. A. (1997). Meta-analyses of age-cognition relations in adulthood: estimates of linear and nonlinear age effects and structural models. *Psychol Bull*, 122(3), 231-249. doi:10.1037/0033-2909.122.3.231
- Villemagne, V. L., Pike, K. E., Chetelat, G., Ellis, K. A., Mulligan, R. S., Bourgeat, P., . . . Rowe, C. C. (2011). Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 69(1), 181-192. doi:10.1002/ana.22248
- Villeneuve, S., Rabinovici, G. D., Cohn-Sheehy, B. I., Madison, C., Ayakta, N., Ghosh, P. M., . . . Jagust, W. (2015). Existing Pittsburgh Compound-B positron emission tomography thresholds are too high: statistical and pathological evaluation. *Brain*, 138(Pt 7), 2020-2033. doi:10.1093/brain/awv112
- Villeneuve, S., Reed, B. R., Madison, C. M., Wirth, M., Marchant, N. L., Kriger, S., . . . Jagust, W. J. (2014). Vascular risk and Abeta interact to reduce cortical thickness in AD vulnerable brain regions. *Neurology*, 83(1), 40-47. doi:10.1212/WNL.0000000000000550
- Villeneuve, S., Reed, B. R., Wirth, M., Haase, C. M., Madison, C. M., Ayakta, N., . . . Jagust, W. J. (2014). Cortical thickness mediates the effect of beta-amyloid on episodic memory. *Neurology*, 82(9), 761-767. doi:10.1212/WNL.0000000000000170
- Visser, M., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *J Cogn Neurosci*, 22(6), 1083-1094. doi:10.1162/jocn.2009.21309

- Vliet, E. C., Manly, J., Tang, M. X., Marder, K., Bell, K., & Stern, Y. (2003). The neuropsychological profiles of mild Alzheimer's disease and questionable dementia as compared to age-related cognitive decline. *J Int Neuropsychol Soc*, 9(5), 720-732. doi:10.1017/S1355617703950053
- Vogel, A., Gade, A., Stokholm, J., & Waldemar, G. (2005). Semantic memory impairment in the earliest phases of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 19(2-3), 75-81. doi:10.1159/000082352
- VonDras, D. D., Powless, M. R., Olson, A. K., Wheeler, D., & Snudden, A. L. (2005). Differential effects of everyday stress on the episodic memory test performances of young, mid-life, and older adults. *Aging Ment Health*, 9(1), 60-70. doi:10.1080/13607860412331323782
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjogren, M., . . . European Task Force on Age-Related White Matter, C. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 32(6), 1318-1322. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387493>
- <http://stroke.ahajournals.org/content/strokeaha/32/6/1318.full.pdf>
- Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., . . . nEuroimaging, S. T. f. R. V. c. o. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 12(8), 822-838. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Hallam, B. J., & Delis, D. C. (2005). Mental flexibility: age effects on switching. *Neuropsychology*, 19(3), 345-352. doi:10.1037/0894-4105.19.3.345
- Weller, R. O., Djuanda, E., Yow, H. Y., & Carare, R. O. (2009). Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol*, 117(1), 1-14. doi:10.1007/s00401-008-0457-0
- Wernicke, C. (1970). THE APHASIC SYMPTOM-COMPLEX: A Psychological Study on an Anatomical Basis\*. *Archives of Neurology*, 22(3), 280-282. doi:10.1001/archneur.1970.00480210090013
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull*, 120(2), 272-292. doi:10.1037/0033-2909.120.2.272

- Whalley, L. J., Deary, I. J., Appleton, C. L., & Starr, J. M. (2004). Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev*, 3(4), 369-382. doi:10.1016/j.arr.2004.05.001
- White, L. (2009). Brain lesions at autopsy in older Japanese-American men as related to cognitive impairment and dementia in the final years of life: a summary report from the Honolulu-Asia aging study. *J Alzheimers Dis*, 18(3), 713-725. doi:10.3233/JAD-2009-1178
- Whitehouse, P. J. (1986). The concept of subcortical and cortical dementia: another look. *Ann Neurol*, 19(1), 1-6. doi:10.1002/ana.410190102
- Whiting, W. L. t., & Smith, A. D. (1997). Differential age-related processing limitations in recall and recognition tasks. *Psychol Aging*, 12(2), 216-224. doi:10.1037//0882-7974.12.2.216
- Whitwell, J. L., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Lowe, V. J., Gunter, J. L., . . . Jack, C. R., Jr. (2013). Does amyloid deposition produce a specific atrophic signature in cognitively normal subjects? *Neuroimage Clin*, 2, 249-257. doi:10.1016/j.nicl.2013.01.006
- Wilson, R. S., Kaszniak, A. W., & Fox, J. H. (1981). Remote memory in senile dementia. *Cortex*, 17(1), 41-48. doi:10.1016/s0010-9452(81)80005-6
- Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2011). Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 68(3), 351-356. doi:10.1001/archneurol.2011.31
- Wirth, M., Haase, C. M., Villeneuve, S., Vogel, J., & Jagust, W. J. (2014). Neuroprotective pathways: lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults. *Neurobiol Aging*, 35(8), 1873-1882. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.015
- Wirth, M., Madison, C. M., Rabinovici, G. D., Oh, H., Landau, S. M., & Jagust, W. J. (2013). Alzheimer's disease neurodegenerative biomarkers are associated with decreased cognitive function but not beta-amyloid in cognitively normal older individuals. *J Neurosci*, 33(13), 5553-5563. doi:10.1523/JNEUROSCI.4409-12.2013
- Wirth, M., Oh, H., Mormino, E. C., Markley, C., Landau, S. M., & Jagust, W. J. (2013). The effect of amyloid beta on cognitive decline is modulated by neural integrity in cognitively normal elderly. *Alzheimers Dement*, 9(6), 687-698 e681. doi:10.1016/j.jalz.2012.10.012

- Wolf, H., Grunwald, M., Kruggel, F., Riedel-Heller, S. G., Angerhofer, S., Hojjatoleslami, A., . . . Gertz, H. (2001). Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiol Aging*, 22(2), 177-186. doi:10.1016/s0197-4580(00)00238-4
- Wolf, H., Jelic, V., Gertz, H. J., Nordberg, A., Julin, P., & Wahlund, L. O. (2003). A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*, 179, 52-76. doi:10.1034/j.1600-0404.107.s179.10.x
- Wright, C. B., Festa, J. R., Paik, M. C., Schmiedigen, A., Brown, T. R., Yoshita, M., . . . Stern, Y. (2008). White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*, 39(3), 800-805. doi:10.1161/STROKEAHA.107.484147
- Yaffe, K., Petersen, R. C., Lindquist, K., Kramer, J., & Miller, B. (2006). Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22(4), 312-319. doi:10.1159/000095427
- Ye, B. S., Seo, S. W., Kim, G. H., Noh, Y., Cho, H., Yoon, C. W., . . . Na, D. L. (2015). Amyloid burden, cerebrovascular disease, brain atrophy, and cognition in cognitively impaired patients. *Alzheimers Dement*, 11(5), 494-503 e493. doi:10.1016/j.jalz.2014.04.521
- Yonelinas, A. P., Widaman, K., Mungas, D., Reed, B., Weiner, M. W., & Chui, H. C. (2007). Memory in the aging brain: doubly dissociating the contribution of the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*, 17(11), 1134-1140. doi:10.1002/hipo.20341
- Yoshita, M., Fletcher, E., Harvey, D., Ortega, M., Martinez, O., Mungas, D. M., . . . DeCarli, C. S. (2006). Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*, 67(12), 2192-2198. doi:10.1212/01.wnl.0000249119.95747.1f
- Yu, L., Petyuk, V. A., Gaiteri, C., Mostafavi, S., Young-Pearse, T., Shah, R. C., . . . Bennett, D. A. (2018). Targeted brain proteomics uncover multiple pathways to Alzheimer's dementia. *Ann Neurol*, 84(1), 78-88. doi:10.1002/ana.25266
- Zec, R. F., Markwell, S. J., Burkett, N. R., & Larsen, D. L. (2005). A longitudinal study of confrontation naming in the "normal" elderly. *J Int Neuropsychol Soc*, 11(6), 716-726. doi:10.1017/S1355617705050897



- Zekry, D., Duyckaerts, C., Moulia, R., Belmin, J., Geoffre, C., Herrmann, F., & Hauw, J. J. (2002). Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol*, 103(5), 481-487. doi:10.1007/s00401-001-0493-5
- Zhang, H., Liu, J., & Zhang, Q. (2014). Neural representations for the generation of inventive conceptions inspired by adaptive feature optimization of biological species. *Cortex*, 50, 162-173. doi:10.1016/j.cortex.2013.01.015
- Zhao, J., Thiebaut de Schotten, M., Altarelli, I., Dubois, J., & Ramus, F. (2016). Altered hemispheric lateralization of white matter pathways in developmental dyslexia: Evidence from spherical deconvolution tractography. *Cortex*, 76, 51-62. doi:10.1016/j.cortex.2015.12.004
- Zheng, W., Yao, Z., Hu, B., Gao, X., Cai, H., & Moore, P. (2015). Novel Cortical Thickness Pattern for Accurate Detection of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 48(4), 995-1008. doi:10.3233/JAD-150311
- Zhou, Y., Yu, F., Duong, T. Q., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2015). White matter lesion load is associated with resting state functional MRI activity and amyloid PET but not FDG in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease patients. *J Magn Reson Imaging*, 41(1), 102-109. doi:10.1002/jmri.24550
- Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*, 12(12), 723-738. doi:10.1038/nrn3114

## Annexe I : Épreuves neuropsychologiques

Domaine cognitif	Test (Batterie)
Mémoire épisodique verbale	Histoires logiques (MEM-III) 15 mots de Rey
Mémoire épisodique visuelle	Delayed Matching-to-Sample Task 48 Figure complexe de Rey-Osterrieth
Mémoire sémantique	Test des visages célèbres
Mémoire de travail	Séquences de chiffres (WAIS-IV) Arithmétique (WAIS-IV)
Fonctions exécutives	Color-Word Interference Test (D-KEFS) Trail Making Test (D-KEFS) Wisconsin Card Sorting Test
Attention	Conners' Continuous Performance Test II d2 Test of Attention
Fonctions langagières	Boston Naming Test Fluence verbale formelle et catégorielle Similitudes (WAIS-IV) Vocabulaire (WAIS-IV) Connaissances (WAIS-IV)
Fonctions visuospatiales et visuoconstructives	Figure complexe de Rey-Osterrieth Benton Judgment of Line Orientation Test Blocs (WAIS-IV) Matrices (WAIS-IV) Casse-têtes visuels (WAIS-IV)
Vitesse de traitement de l'information	Trail Making Test (D-KEFS) Repérage de symboles (WAIS-IV) Code (WAIS-IV)
Dépistage cognitif	Montreal Cognitive Assessment

## Annexe II : Test des visages célèbres (10 items)

### Feuille de correction - test des visages célèbres (version abrégée)

**Instructions:** Je vais vous présenter des visages de personnes célèbres. Je vous demanderai de me dire le nom de chaque personne, puis de répondre à quelques questions sur ces personnes.

**Consignes :** en dénomination, si la personne donne seulement le nom ou le prénom, demander le nom au complet. Donner 1 point pour une réponse complète. Si le visage n'est pas nommé, proposer les choix multiples **après** les questions.

				<i>Si pas nommé</i>	
1 Jean-Paul II	Quel est le nom de cette personne ?	déno	1	0	a. Benoit XVI
	Est-il d'origine italienne ?	Q1	oui	non	b. Jean-Paul II
	Est-ce qu'il avait la maladie de Parkinson ?	Q2	oui	non	c. Pie IX
2 George W Bush	Quel est le nom de cette personne ?	déno	1	0	a. Ronald Reagan
	Est-il de nationalité française ?	Q1	oui	non	b. Bill Clinton
	Est-ce un membre du parti Démocrate ?	Q2	oui	non	c. George W Bush
3 Céline Dion	Quel est le nom de cette personne ?	déno	1	0	a. Celine Dion
	Est-ce que son mari était son impresario ?	Q1	oui	non	b. Ginette Reno
	Est-elle enfant unique ?	Q2	oui	non	c. Diane Tell
4 John F Kennedy	Quel est le nom de cette personne ?	déno	1	0	a. Gerald Ford
	Est-ce un acteur de cinéma ?	Q1	oui	non	b. Richard Nixon
	A-t-il été marié à Maria Callas ?	Q2	oui	non	c. John F Kennedy
5 Marilyn Monroe	Quel est le nom de cette personne ?	déno	1	0	a. Marlene Dietrich
	Est-ce que cette personne est une danseuse ?	Q1	oui	non	b. Marilyn Monroe
	Est-elle décédée dans un accident de voiture ?	Q2	oui	non	c. Elizabeth Taylor
6 Jean Chrétien	Quel est le nom de cette personne ?	déno	1	0	a. Jean Chrétien
	Est-ce que cet homme était en faveur de la séparation du Québec ?	Q1	oui	non	b. Paul Martin
	Est-ce qu'il est originaire de Sherbrooke ?	Q2	oui	non	c. Brian Mulroney
7 Maurice Richard	Quel est le nom de cette personne ?	déno	1	0	a. Guy Lafleur
	Est-ce un chanteur ?	Q1	oui	non	b. Jean Beliveau
	Est-ce qu'il a déjà été suspendu de la ligue nationale ?	Q2	oui	non	c. Maurice Richard
8 Pierre Elliott Trudeau	Quel est le nom de cette personne ?	déno	1	0	a. Pierre Elliott Trudeau
	Est-ce que cet homme était en poste pendant la Crise d'octobre ?	Q1	oui	non	b. Joe Clark
	Est-ce qu'il était un défenseur du nationalisme québécois ?	Q2	oui	non	c. Lester B. Pearson
9 Albert Einstein	Quel est le nom de cette personne ?	déno	1	0	a. Sigmund Freud
	Est-ce un peintre très connu ?	Q1	oui	non	b. Albert Einstein
	Est-ce qu'il a déjà reçu le prix Nobel ?	Q2	oui	non	c. James Watson
10 Arnold Schwarzenegger	Quel est le nom de cette personne ?	déno	1	0	a. Arnold Schwarzenegger
	Est-ce qu'il est d'origine autrichienne ?	Q1	oui	non	b. Sylvester Stallone
	Est-ce qu'il a fait carrière en politique avant de devenir acteur ?	Q2	oui	non	c. Al Pacino
		déno	questions	choix multiples	
		/10	/20	/10	